



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής ΦΙΛΙΠΠΟΣ ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ

Διδακτορική Διατριβή

**«ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣ
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.
ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΙΑΤΗΡΗΜΕΝΟ ΚΑΙ ΜΕΙΩΜΕΝΟ
ΚΛΑΣΜΑ ΕΞΩΘΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ»**

ΥΠΟ

ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Χ. ΤΣΟΥΝΗ

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΥ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2014

© 2014 Δημήτριος Τσούνης

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

1^{ος} Εξεταστής (Επιβλέπων)	Δρ. Ιωάννης Σκουλαρίγκης Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2^{ος} Εξεταστής	Δρ. Φίλιππος Τρυποσκιάδης Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3^{ος} Εξεταστής	Δρ. Ιωάννης Στεφανίδης Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
4^{ος} Εξεταστής	Δρ. Παπανδρέου Χρήστος Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
5^{ος} Εξεταστής	Δρ. Σακκάς Λάζαρος Καθηγητής Παθολογίας - Ρευματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
6^{ος} Εξεταστής	Δρ. Δαρδιώτης Θεμιστοκλής Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
7^{ος} Εξεταστής	Δρ. Μακαρίτσης Κωνσταντίνος Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Στη σύζυγο και στον γιο μου

Στη μητέρα μου και στον πατέρα μου που έφυγε τόσο πρόωρα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους εκείνους που συνέβαλαν στην πραγματοποίηση της και που χωρίς τη συνεργασία, την υποστήριξη και τη διάθεση του χρόνου τους δεν θα είχε ολοκληρωθεί.

Πιο συγκεκριμένα, ευχαριστώ τον Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Φίλιππο Τρυποσκιάδη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντάς μου την παρούσα διατριβή καθώς και για τη συμπαράσταση και καθοδήγησή του καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησής της.

Επίσης, ευχαριστώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Ιωάννη Σκουλαρίγκη για την εμπιστοσύνη, την καθοδήγηση και τις παρατηρήσεις του ως επιβλέποντα καθηγητή καθώς και τον Καθηγητή κ. Ιωάννη Στεφανίδη ως μέλους της τριμελούς επιτροπής.

Ευχαριστώ επίσης την Επιμελήτρια Καρδιολόγο κα. Αικατερίνη Χαμαϊδή, της οποίας ο ρόλος, τόσο στην εκπαίδευσή μου για την επιτέλεση των υπερηχοκαρδιογραφικών μελετών αλλά και στην ολοκλήρωση της συγγραφής της παρούσας διατριβής, ήταν θεμελιώδους σημασίας.

Τέλος, ευχαριστώ το σύνολο των ασθενών που οικειοθελώς συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη, προσφέροντας έτσι στην εξέλιξη της επιστημονικής γνώσης.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Όνοματεπώνυμο	ΤΣΟΥΝΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΟΥ ΧΑΡΙΛΑΟΥ
Διεύθυνση	ΟΔ. ΑΝΔΡΟΥΤΣΟΥ 16, ΝΕΑ ΜΑΚΡΗ, ΑΤΤΙΚΗ, Τ.Κ. 19005, ΕΛΛΑΣ
E-mail	tsounisd@gmail.com
Ημερ. Γέννησης	14 ΙΟΥΝΙΟΥ 1978
Τόπος Γέννησης	Τρίκαλα, Νομού Τρικάλων
Οικ. Κατάσταση	Παντρεμένος με την Αθηνά Α. Μπατσούλη – Ένα τέκνο τον Χαρίλαο

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

2014	Διδακτορική διατριβή, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας <ul style="list-style-type: none">Θέμα διατριβής: «Υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη της διαστολικής λειτουργίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Σύγκριση ασθενών με διτηρημένο και μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας»
2012	Μεταπτυχιακό πρόγραμμα «Διοίκηση Μονάδων Υγείας», Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο <ul style="list-style-type: none">Διπλωματική διατριβή: «Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή. Συσχέτιση με λειτουργική κατάσταση και υπερηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους»
2009	Μεταπτυχιακό πρόγραμμα «Άσκηση και Υγεία», Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας <ul style="list-style-type: none">Διπλωματική διατριβή: «Βιολογική τηλεμετρία υπερτασικών ασθενών με τη χρήση ενός συστήματος βασισμένο στην τεχνολογία GPRS και στο διαδίκτυο. Σύγκριση της μεθόδου με την κλασσική παρακολούθηση και ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης στο τακτικό ιατρείο»
2002	Απόφοιτος Τμήματος Ιατρικής, Σχολής Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
1996	Απόφοιτος Ενιαίου Πολυκλαδικού Λυκείου Τρικάλων

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

2013 - σήμερα	Επιστημονικός συνεργάτης, Καρδιολογική κλινική, Γ.Ν. Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»
2010 - 2013	Ειδικευόμενος, Καρδιολογική κλινική, Γ.Ν. Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»
2008 - 2009	Ειδικευόμενος, Καρδιολογική κλινική, Γ.Ν. Τρικάλων
2006 - 2008	Ειδικευόμενος, Α' Παθολογική κλινική, Γ.Ν. Τρικάλων
2003 - 2004	Υπηρεσία υπαίθρου, Π.Ι. Στουρναραΐκων, Κ.Υ. Πύλης, Γ.Ν. Τρικάλων

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

2011 - 2013	Κλινικός ερευνητής στην κλινική μελέτη BIOSTAT (<i>A systems BIOlogy Study to TAilored Treatment in Chronic Heart Failure</i>)
2011 - 2013	Κλινικός ερευνητής στην κλινική μελέτη EPICOR (<i>Long-term Follow-up of Antithrombotic Management Patterns in Acute Coronary Syndrome Patients</i>)
2008 - 2009	Κλινικός ερευνητής στην κλινική μελέτη ENGAGE AF-TIMI 48 (<i>Effective aNticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48</i>)
2006 - 2009	Κλινικός ερευνητής στην κλινική μελέτη RELY (<i>Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy</i>)

ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΗ ΘΗΤΕΙΑ

2004	Ιατρός μονάδος, 221 ΤΕ, Μυτιλήνη, Λέσβος
2004	Οπλίτης Ιατρός, Παθολογική κλινική, 404 Γ.Σ.Ν. Λάρισας

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ

- Αγγλική γλώσσα (Certificate of Proficiency in English, University of Michigan)
- Γνώστης εξειδικευμένης καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης (πιστοποιητικό ACLS)

- Κλινικό φροντιστήριο με θέμα «Τεχνικές περιοχικής αναλγησίας και υπερηχογραφικά καθοδηγούμενος καθετηριασμός μεγάλων αγγείων»
- Βασικές γνώσεις στατιστικής ανάλυσης με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS
- Προχωρημένες γνώσεις χειρισμού ηλεκτρονικού υπολογιστή (περιβάλλον PC και Macintosh)

ΜΕΛΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΠΙΤΟΠΩΝ

- Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών
- Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία
- European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- 2014** **An assessment of Health Related Quality of Life in a Greek symptomatic population with Atrial Fibrillation. Correlation with functional status and echocardiographic indices.**
Tsounis D, Ioannidis A, Raikou M, Bouras G, Defteraios S, Pyrgakis V, Niakas D; HJC (In press, Accepted 1/2014)
- 2014** **Association of asymmetric dimethylarginine levels with treadmill-stress-test-derived prognosticators**
Deftereos S, Bouras G, Tsounis D, Giannopoulos G, Raisakis K, Panagopoulou V, Kossyvakis C, Kaoukis A, Ioannidis A, Pyrgakis V, Manolis A, Alexopoulos A, Stefanadis C, Cleman M; *Clinical Biochemistry* (In press, Accepted 1/2014)
- 2014** **Inflammation Markers in Essential Hypertension.**
Tsounis D, Bouras G, Giannopoulos G, Papadimitriou C, Alexopoulos D, Deftereos S; *Medicinal Chemistry* (In press, Accepted 1/2014)
- 2013** **The diagnostic value of soluble adhesion molecules' kinetics in patients with suspected myocardial ischemia undergoing dobutamine stress echocardiography.**
Perpinia A, Tsounis D, Karavidas A, Papoutsidakis N, Lazaros G, Zaharoulis A, Arapi S, Matzaraki V, Dimitroula T, Tsitsinakis G, Pyrgakis V; *Hellenic Journal of Cardiology* (In press, Accepted 6/2013).
- 2013** **High sensitivity troponin in cardiovascular disease. Is there more than a marker of myocardial death?**
Tsounis D, Deftereos S, Bouras G, Giannopoulos G, Anatoliotakis N, Raisakis K, Kossyvakis C, Cleman MW; *Curr Top Med Chem.* 2013;13(2):201-15.
- 2013** **Asymmetric Dimethylarginine (ADMA): a promising biomarker for cardiovascular disease?**
Bouras G, Deftereos S, Tousoulis D, Giannopoulos G, Chatzis G, Tsounis D, Cleman MW, Stefanadis C; *Curr Top Med Chem.* 2013;13(2):180-200.
- 2013** **Adiponectin: merely a bystander or the missing link to cardiovascular disease?**
Hatzis G, Deftereos S, Tousoulis D, Bouras G, Giannopoulos G, Anatoliotakis N, Tsounis D, Stefanadis C; *Curr Top Med Chem.* 2013;13(2):139-63.
- 2013** **Myeloperoxidase: expressing inflammation and oxidative stress in cardiovascular disease.**
Anatoliotakis N, Deftereos S, Bouras G, Giannopoulos G, Tsounis D, Angelidis C, Kaoukis A, Stefanadis C; *Curr Top Med Chem.* 2013;13(2):115-38.
- 2012** **Oral IIa and Xa inhibitors for prevention of stroke in atrial fibrillation: clinical studies and regulatory considerations.**
Deftereos S, Tsounis D, Giannopoulos G, Kossyvakis C, Panagopoulou V, Raisakis K, Stefanadis C; *Curr Clin Pharmacol.* 2012 Aug;7(3):166-74. Review.
- 2009** **Άσκηση και Υπέρταση – Ενεργοποιούμενοι μηχανισμοί.**
Τσουνής Δ, Μαγκούτης Ν.; *Καρδιά και Αγγεία*; 2009;14(3):191-197.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΒΙΒΛΙΩΝ

- 2013** Πυργάκης Β, Τσουνής Δ, «Καρδιακή ανεπάρκεια στους ηλικιωμένους» στο Στεφανάδης Χ, «Καρδιολογικά Θέματα 2012», Αθήνα 2013
- 2013** Ραϊσάκης Κ, Τσουνής Δ, Κοσσυβάκης Χ, «Φυσιολογία της κλασματικής εφεδρείας ροής» στο Δευτεραίος Σ, Τούτουζας Κ, Στεφανάδης Χ, «Ενδοστεφανιαίες διαγνωστικές τεχνικές – IVUS, OCT, FFR»; Broken Hill Publishers Ltd, Αθήνα 2013,

ΟΜΙΛΗΤΗΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 2010** "A telehealth pilot service for hypertensive patients" in 3rd meeting of the European Project "Renewing Health", September 2010, Trikala, Greece
- 2009** «Αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας σε ειδικές ομάδες πληθυσμού – παιδιά, κύηση, μεταβολικό σύνδρομο και ηλικιωμένους» στο 18^ο Επιστημονικό Συνέδριο «Εξελίξεις στην Αθηροσκληρότητα 2009», Νοέμβριος 2009, Καλαμπάκα, Ελλάδα

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 2013** **23rd European Meeting on Hypertension & Cardiovascular Prevention, European Society of Hypertension**
June 14-17, Milan, Italy
- "Unemployment and hypertension: an example from Greece", Ioannidis A, Tsounis D; *Journal of Hypertension* 2013; 31 (e-Suppl A): e428.
 - "Hypertension and health related quality of life in patients with atrial fibrillation", Bouras G, Ioannidis A, Tsounis D, Deftereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, Kaoukis A, Panagopoulou V, Kossyvakis C, Palaiologos D, Anatoliotakis N, Pyrgakis V; *Journal of Hypertension* 2013; 31 (e-Suppl A): e491.
- 2012** **Euroecho 2012 & Other Imaging Modalities; European Association of Cardiovascular Imaging & European Society of Cardiology**
December 5-8, Athens, Greece
- "Soluble adhesion molecules kinetics during dobutamine stress echocardiography", Arapi S, Tsounis D, Matzaki V, Kaplanis I, Perpinia A, Varoudi M, Mpitsios G, Lazaros G, Karavidas A, Pyrgakis V; *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* (2012) 13 (suppl 1): i76-i99
- 2012** **33rd Panhellenic Congress of Cardiology, Hellenic Cardiological Society**
November 1-3, Athens, Greece
- "QRS and QTc duration in myocardial infarction survivors without left ventricular hypertrophy and their relation to blood pressure", Ioannidis A, Tsounis D, Terpos B, Paraskelidou M, Pechlevanis P
 - "Evaluating patients hospitalized with syncope. A diagnostic challenge to everyday clinical practice", Tsounis D, Bouras G, Giannopoulos G, Panagopoulou V, Kossyvakis C, Kaoukis A, Raisakis K, Anatoliotakis N, Hatzis G, Pyrgakis V, Deftereos S
 - "Cost estimation of syncope hospitalization in a department of cardiology. Is it good value for money?", Bouras G, Tsounis D, Giannopoulos G, Panagopoulou V, Kossyvakis C, Kaoukis A, Raisakis K, Anatoliotakis N, Hatzis G, Pyrgakis V, Deftereos S
- 2012** **27th Annual Scientific Meeting and Exposition of ASH, American Society of Hypertension**
May 19-22, New York, USA
- "Body mass index and blood pressure control of myocardial infarction survivors", Ioannidis A, Tsounis D; *Journal of Clinical Hypertension* 2012; 14 (Suppl 1): 67.
 - "Association of QTc and QRS duration with blood pressure control in myocardial infarction survivors.", Ioannidis A, Tsounis D; *Journal of Clinical Hypertension* 2012; 14 (Suppl 1): 192.
- 2012** **22nd European Meeting on Hypertension & Cardiovascular Prevention, European Society of Hypertension**
April 20-23, London, UK
- "Blood pressure and body mass index of myocardial infarction survivors", Ioannidis A, Tsounis D; *Journal of Hypertension* 2012; 30 (e-suppl A): e619.
 - "Known history of hypertension and blood pressure control in myocardial infarction survivors", Ioannidis A, Tsounis D, Pechlevanis P, Paraskelidou M; *Journal of Hypertension* 2012; 30 (e-suppl A): e234-5.
 - "Impact of known history of hypertension on myocardial infarction as onset manifestation of coronary artery disease", Ioannidis A, Tsounis D; *Journal of Hypertension* 2012; 30 (e-suppl A): e315-6.
 - "The effect of a telehealth system to manage hypertension on patients BP levels. A pilot study", Tsounis D, Ioannidis A, Dafoulas G, Brellas N; *Journal of Hypertension* 2012; 30 (e-suppl A): e493.
 - "The effect of a telehealth system to manage hypertension on patients' health related quality of life and compliance to diet and physical activity guides: a pilot study", Tsounis D, Ioannidis A, Dafoulas G, Brellas N; *Journal of Hypertension* 2012; 30 (e-suppl A): e498.
- 2012** **32nd International Symposium Intensive Care & Emergency Medicine, International Society of Intensive Care and Emergency Medicine**
March 20-23, Brussels, Belgium
- "Prognostic value of Killip classification in terms of health related quality of life", Ioannidis A, Tsounis D, Pechlevanis P, Paraskelidou M; *Critical Care* 2012; 16 (Suppl 1): P182

2011 December 9-11, Loutraki, Greece	3rd National Congress of Prehospital Cardiology; Athens General Hospital "G. Gennimatas", Department of Cardiology <ul style="list-style-type: none"> "Hypertension and quality of life one year after an acute myocardial infarction", Ioannidis A, Tsounis D
2011 October 23-26, Venice, Italy	8th International Congress on Coronary Artery Disease, International Society on Coronary Artery Disease <ul style="list-style-type: none"> "Smoking habit and health related quality of life one year after acute myocardial infarction", Ioannidis A, Tsounis D "Determinants of health related quality of life one year after myocardial infarction as onset manifestation of coronary artery disease", Ioannidis A, Tsounis D
2011 June 17-20, Milan, Italy	21st European Meeting on Hypertension & Cardiovascular Prevention, European Society of Hypertension <ul style="list-style-type: none"> "Known history of hypertension and myocardial infarction as onset manifestation of coronary artery disease", Ioannidis A, Tsounis D; <i>Journal of Hypertension</i> 2011; 29 (e-suppl A): e324. "Hypertension and health related quality of life one year after myocardial infarction", Ioannidis A, Tsounis D; <i>Journal of Hypertension</i> 2011; 29 (e-suppl A): e324.
2011 May 21-24, New York, USA	26th Annual Scientific Meeting and Exposition of ASH, American Society of Hypertension <ul style="list-style-type: none"> "Relation of uric acid with blood pressure and health related quality of life one year post myocardial infarction", Ioannidis A, Tsounis D; <i>The Journal of Clinical Hypertension</i> 2011; 13 (S1): A56. "Blood pressure and health related quality of life one year post myocardial infarction", Ioannidis A, Tsounis D; <i>The Journal of Clinical Hypertension</i> 2011; 13 (S1): A91-92.
2010 October 21-23, Athens, Greece	31st Panhellenic Congress of Cardiology, Hellenic Cardiological Society <ul style="list-style-type: none"> "Potassium levels and diabetes in patients with acute coronary syndromes", Tsounis D, Stamos G, Magoutis N, Belesiotis D, Brellas N, Laschos V, Mylonas D, Giannelos A, Platoyiannis D "The effect of acute exercise and G6PD deficiency on biochemical cardiovascular risk factors", Magoutis N, Tsounis D, Tziamourtas A
2010 Sept 30 – Oct 1, Brussels, Belgium	4th Belgian Heart Rhythm Meeting, Belgian Heart Rhythm Association <ul style="list-style-type: none"> "Heart rate and health related quality of life one year after myocardial infarction", Ioannidis A, Tsounis D; <i>Acta Cardiologica</i> 2010; 65(5): 596.
2010 June 18-21, Oslo, Norway	23rd European Meeting on Hypertension & Cardiovascular Prevention, European Society of Hypertension <ul style="list-style-type: none"> "Cardiovascular risk in pre-hypertensive patients with positive inflammation markers", Tsounis D, Laschos V, Stamos G, Brellas N, Voutsela D, Platoyiannis D; <i>Journal of Hypertension</i> 2010; 29 (e-suppl A): e371. "The impact of uncontrolled hypertension on cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome", Tsounis D, Brellas N, Stamos G, Laschos V, Voutsela D, Platoyiannis D; <i>Journal of Hypertension</i> 2010; 29 (e-suppl A): e483.
2009 October 29-31, Athens, Greece	29th Panhellenic Congress of Cardiology, Hellenic Cardiological Society <ul style="list-style-type: none"> "Acute myocardial infarction in the coronary unit of Trikala general hospital from 2002 to 2008", Tsounis D, Stamos G, Laschos V, Brellas N, Mylonas D, Giannelos A
2008 Sep 30 – Oct 3, Athens, Greece	28th Panhellenic Congress of Cardiology, Hellenic Cardiological Society <ul style="list-style-type: none"> "Telemedical management of hypertensive patients. A pilot study from the Trikala General Hospital and telehealth service of the municipality of Trikala (e-Triakala)", Tsounis D, Magoutis N, Dafoulas G, Brellas N, Katsaros E, Souliou S, Gounari A, Tziamourtas A.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....	13
Abstract.....	16
Κατάλογος Πινάκων	18
Κατάλογος Σχημάτων	20
Κατάλογος Γραφημάτων.....	20
Καρδιακή ανεπάρκεια	22
Εισαγωγή - Ορισμοί	22
Ταξινόμηση	24
Ταξινόμηση με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας	24
Ταξινόμηση με βάση τον χρόνο εμφάνισης και την εξέλιξη της ΚΑ	26
Ταξινόμηση με βάση τη δομική ανωμαλία και τα συμπτώματα.....	26
Επιδημιολογία - Πρόγνωση.....	27
Αιτιολογία - Παθοφυσιολογία	30
Διάγνωση	33
Αντιμετώπιση	37
Φαρμακευτική θεραπεία	37
Επεμβατική θεραπεία	39
Χειρουργική θεραπεία της ΚΑ.....	39
Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.....	40
Φυσιολογία της διαστολικής λειτουργίας	40
Επιδημιολογία	44
Αιτιολογία - Παθοφυσιολογία	45
Ο ρόλος της φλεγμονής και της ίνωσης	48
Ο ρόλος της μυοκαρδιακής ισχαιμίας	49
Διαταραχές των μυοκαρδιακών κυττάρων.....	50
Κατακράτηση υγρών και διαστολική δυσλειτουργία	52
Κλινική εκδήλωση - Διάγνωση	53
Πρόγνωση.....	58

Αντιμετώπιση	60
ΚΑΔΚΕ και ΚΑμΚΕ: Διαδοχικά στάδια ή ξεχωριστοί φαινότυποι του συνδρόμου της ΚΑ.....	65
Ο ρόλος του υπερηχοκαρδιογραφήματος στην ΚΑΔΚΕ	70
Εκτίμηση του ΚΕ της ΑΚ	70
Εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας	72
<i>Παλμικό Doppler</i>	72
<i>Ταχύτητα εξάπλωσης της διαμιτροειδικής ροής με έγχρωμη Doppler μονοδιάστατη ηχοκαρδιογραφία</i>	78
<i>Ιστικό Doppler στο μιτροειδικό δακτύλιο</i>	79
<i>Νεότερες τεχνικές για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας</i>	84
<i>Διαστολική δοκιμασία φόρτισης</i>	85
<i>Αριστερός κόλπος</i>	86
Σκοπός.....	90
Μέθοδοι και Υλικό.....	91
Πληθυσμός μελέτης.....	91
Κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού	91
Παράμετροι μέτρησης και διαδικασία λήψης των μετρήσεων	92
Εγκρίσεις	96
Στατιστική ανάλυση	96
Αποτελέσματα	97
Βασικά χαρακτηριστικά των ομάδων	97
Υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα από μελέτη δύο διαστάσεων	99
Ευρήματα από τη μελέτη με παλμικό Doppler	100
Ευρήματα από τη μελέτη με ιστικό Doppler	101
Ταξινόμηση διαστολικής δυσλειτουργίας.....	102
Ευρήματα από τις εργαστηριακές παραμέτρους	103
Έλεγχος συσχετίσεων	104
<i>Όγκος Ακ με δείκτες διαστολικής λειτουργίας, επίπεδα BNP και ΚΕΑΚ</i>	104
<i>ΚΕΑΚ με δείκτες διαστολικής λειτουργίας και επίπεδα BNP</i>	105
<i>Τάξη ΝΥΗΑ με δείκτες διαστολικής λειτουργίας, ΚΕΑΚ και επίπεδα BNP</i>	106

Συζήτηση.....	107
Περιορισμοί μελέτης.....	113
Συμπεράσματα	114
Βιβλιογραφία	115

**«ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣ
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.
ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΙΑΤΗΡΗΜΕΝΟ ΚΑΙ ΜΕΙΩΜΕΝΟ
ΚΛΑΣΜΑ ΕΞΩΘΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ»**

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΣΟΥΝΗΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2014

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Ιωάννης Σκουλαρίγκης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - *(Επιβλέπων)*
2. **Δρ. Φίλιππος Τρυποσκιάδης**, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Δρ. Ιωάννης Στεφανίδης**, Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περίληψη

Εισαγωγή: Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) κλινικά ορίζεται ως σύνδρομο που εκδηλώνεται με τυπικά συμπτώματα και σημεία λόγω δομικών ή λειτουργικών διαταραχών του μυοκαρδίου. Με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερή κοιλίας (ΚΕΑΚ) διακρίνεται σε ΚΑ με διατηρημένο (ΚΑδΚΕ) και σε ΚΑ με μειωμένο ΚΕΑΚ (ΚΑμΚΕ). Αντικρουόμενες είναι οι απόψεις για το πόσο η ΚΑδΚΕ αποτελεί ανεξάρτητη οντότητα-φαινότυπο της ΚΑ ή εξελίσσεται σε ΚΑμΚΕ, ενώ δεν έχει διευκρινιστεί κατά πόσο η διαστολική δυσλειτουργία αποτελεί κοινό στοιχείο των ασθενών με ΚΑ ανεξάρτητα του ΚΕΑΚ.

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης είναι η συγκριτική μελέτη με υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) με τη χρήση παλμικού και ιστικού Doppler σε ασθενείς με ΚΑ, τόσο με διατηρημένο, όσο και με επηρεασμένο ΚΕΑΚ.

Μέθοδοι και Υλικό: Τον πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσαν 40 ασθενείς με διαγνωσμένη ΚΑ, υπό φαρμακευτική αγωγή, χωρίς παρόξυνση και νοσηλεία τις τελευταίες 30 ημέρες, που προσήλθαν στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία από 1/9/2009 μέχρι και 30/7/2010. Διακρίθηκαν δύο ομάδες ανάλογα με το ΚΕΑΚ (διχοτόμος τιμή 45%). Η ομάδα Α ($n = 20$, 11 άντρες, ηλικίας $62,8 \pm 7,4$ ετών, ΚΕΑΚ = $52,4 \pm 5,7\%$) περιλαμβάνει εκείνους με ΚΑδΚΕ και η ομάδα Β ($n=20$, 15 άντρες, ηλικίας $63,3 \pm 7,8$ ετών, ΚΕΑΚ = $28,5 \pm 5,8\%$) περιλαμβάνει εκείνους με ΚΑμΚΕ. Την ομάδα ελέγχου (ομάδα C) αποτελούν 20 εθελοντές (11 άντρες, $57,8 \pm 9,7$ ετών, ΚΕΑΚ = $63,1 \pm 7,1\%$) χωρίς διαγνωσμένη ΚΑ και χωρίς συμπτώματα ή/και σημεία ΚΑ.

Αποτελέσματα: Οι δύο ομάδες της ΚΑ δε διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ως προς την ηλικία, το φύλο και την τάξη κατά NYHA. Οι ασθενείς της ομάδας ΚΑμΚΕ έχουν στατιστικά αυξημένες διαστάσεις και λεπτότερα τοιχώματα της αριστερής κοιλίας σε σχέση με τους ασθενείς με ΚΑδΚΕ, χωρίς όμως να διαφέρουν οι διαστάσεις και ο όγκος του αριστερού κόλπου (LAVI) μεταξύ των δυο ομάδων. Στο παλμικό Doppler, στη μιτροειδή βαλβίδα και στις πνευμονικές φλέβες, παρατηρήθηκε μικρότερη διάρκεια του κύματος Α, μεγαλύτερη διάρκεια του χρόνου ισογκωτικής χάλασης (IVRT) και μικρότερη ταχύτητα του κύματος S στην ομάδα ΚΑμΚΕ σε σχέση με την ομάδα ΚΑδΚΕ, ενώ στο ιστικό doppler στο μιτροειδικό δακτύλιο (διαφραγματική και πλάγια θέση) εντοπίστηκαν χαμηλότερη ταχύτητα του κύματος s', (διαφραγματική και πλάγια θέση) και του κύματος a' στην πλάγια θέση στους ασθενείς με ΚΑμΚΕ σε σχέση με τους ασθενείς με ΚΑδΚΕ. Επίσης, οι ασθενείς με ΚΑδΚΕ παρουσίαζαν χαμηλότερη ταχύτητα του κύματος s' στην πλάγια θέση σε σχέση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου. Οι ασθενείς με ΚΑδΚΕ δε διέφεραν ως προς την ταξινόμηση της βαρύτητας της διαστολικής δυσλειτουργίας σε σχέση με τους ασθενείς με ΚΑμΚΕ, ενώ και οι δύο ομάδες της ΚΑ διέφεραν στατιστικά σημαντικά σε σχέση με την ομάδα

ελέγχου. Τέλος, οι ασθενείς με ΚΑμΚΕ έχουν υψηλότερα επίπεδα BNP σε σχέση με εκείνους με ΚΑδΚΕ. Ο LAVI και η τάξη κατά NYHA στους ασθενείς με ΚΑ συσχετίζεται με υπερηχοκαρδιογραφικούς διαστολικούς δείκτες και τα επίπεδα του BNP, ενώ δεν ανιχνεύτηκε σημαντική συσχέτιση με το KEAK.

Συμπέρασμα: Η διαστολική δυσλειτουργία φαίνεται να αποτελεί κοινό σημείο και στους δύο τύπους ΚΑ, όπως προκύπτει από τη σύγκριση των υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών διαστολικής λειτουργίας μεταξύ ασθενών με ΚΑδΚΕ και ασθενών με ΚΑμΚΕ.

Λέξεις κλειδιά: Καρδιακή ανεπάρκεια, Καρδιακή ανεπάρκεια διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, Καρδιακή ανεπάρκεια μειωμένο κλάσμα εξώθησης, Υπερηχοκαρδιογράφημα, Doppler, Ιστικό doppler, BNP

Abstract

Introduction: Heart failure (HF) is a clinically defined syndrome in which patients have typical signs and symptoms due to an abnormality of cardiac structure or function. According to left ventricle ejection fraction (LVEF) HF can be classified as HF preserved LVEF (HFpEF) and HF reduced LVEF (HFrEF). Whether HF is presents and evolves as a single syndrome with HFpEF preceding HFrEF or as two independent syndromes is a matter of controversy.

Aim: The purpose of this study was to examine the diastolic function using doppler and tissue doppler echocardiographic indices among patients with HFpEF and HFrEF.

Methods: Study population consisted of 40 stable HF patients, under guideline recommended medical treatment, without exaggeration or hospitalization over the last 30 days that were evaluated at the outpatient clinic from 1/9/2009 till 30/7/2010. According to LVEF (dichotomous 45%) two groups were formed. Group A consisted the HFpEF group (n = 20, 11 males, mean age 62.8 ± 7.4 years, LVEF = $52.4 \pm 5.7\%$) while group B consisted the HFrEF group (n=20, 15 males, mean age 63.3 ± 7.8 years, LVEF = $28.5 \pm 5.8\%$). Control group consisted of 20 volunteers (11 males, mean age 57.8 ± 9.7 years, LVEF = $63.1 \pm 7.1\%$) without history or signs/symptoms of HF.

Results: Age, gender and NYHA class were not statistically different among both HF groups. Patients with HFrEF had statistically increased left ventricle (LV) dimensions and reduced wall thickness compared to those with HFpEF, however left atrial volume index (LAVI) and dimension were not different among both groups. Pulse doppler in mitral valve and pulmonary veins revealed reduced wave A duration and S wave velocity as well as increased IVRT in patients with HFrEF than those with HFpEF, while tissue doppler in mitral valve annulus revealed reduced both septal and lateral s' and lateral a' wave velocity in patients with HFrEF than those with HFpEF. Moreover, patients with HFpEF exhibited reduced lateral s' wave velocity compared to those in

control group. Concerning diastolic dysfunction grading there was no difference between the two HF groups, however HF groups had worse grading compared to control group. Finally, BNP levels were greater in patients with HFrEF. LAVI and NYHA class in patients with HF seem to correlate with echocardiographic indices of diastolic function and BNP levels but not with LVEF.

Conclusion: Diastolic function seems to be equally impaired in both HF types, considering the echocardiographic indices of diastolic function.

Keywords: Heart failure, Heart failure preserved ejection fraction, Heart failure reduced ejection function, Echocardiography, Doppler, Tissue doppler imaging, BNP

Κατάλογος Πινάκων

<i>Πίνακας 1. Εξέλιξη των ορισμών της Καρδιακής Ανεπάρκειας</i>	<i>23</i>
<i>Πίνακας 2. Η ταξινόμηση της ΚΑ με βάση το ΚΕ της ΑΚ όπως προτείνονται από το ACCF/AHA και την ESC</i>	<i>25</i>
<i>Πίνακας 3. Ταξινόμηση ΚΑ σε στάδια κατά ACCF/AHA και τάξεις κατά NYHA.....</i>	<i>27</i>
<i>Πίνακας 4. Αιτιολογία της ΚΑ</i>	<i>29</i>
<i>Πίνακας 5. Συμπτώματα και σημεία της ΚΑ.....</i>	<i>33</i>
<i>Πίνακας 6. Προγνωστικοί παράγοντες στην καρδιακή ανεπάρκεια</i>	<i>35</i>
<i>Πίνακας 7. Συστάσεις για τη χρήση CRT-P/-D σε ασθενείς με ΚΑ</i>	<i>38</i>
<i>Πίνακας 8. Χειρουργική θεραπεία ΚΑ</i>	<i>39</i>
<i>Πίνακας 9. Διαστολικοί παράγοντες ΑΚ</i>	<i>43</i>
<i>Πίνακας 10. Διαφορική διάγνωση ΚΑδΚΕ</i>	<i>46</i>
<i>Πίνακας 11. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί στην ΚΑδΚΕ.....</i>	<i>54</i>
<i>Πίνακας 12. Συγκριτική παρουσίαση της επίπτωσης των συμπτωμάτων και των σημείων της ΚΑ μεταξύ ασθενών με ΚΑδΚΕ και ΚΑμΚΕ.....</i>	<i>55</i>
<i>Πίνακας 13. Θεραπεία της ΚΑδΚΕ με βάση τα κλινικά σημεία και τα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά.....</i>	<i>63</i>
<i>Πίνακας 14. Σημαντικότερες κλινικές μελέτες φαρμάκων ΣΡΑΑ σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ</i>	<i>64</i>
<i>Πίνακας 15. Σύγκριση χαρακτηριστικών ασθενών με ΚΑδΚΕ και ΚΑμΚΕ</i>	<i>67</i>
<i>Πίνακας 16. Επιχειρήματα που συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης ενός συνδρόμου με διαδοχικά στάδια ή δύο ξεχωριστών φαινοτύπων ΚΑ.....</i>	<i>68</i>
<i>Πίνακας 17. Μέθοδοι ποσοτικοποίησης της ΑΚ</i>	<i>71</i>
<i>Πίνακας 18. Ταξινόμηση διαστολικής δυσλειτουργίας με βάση τα Doppler υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα</i>	<i>83</i>

Πίνακας 19. Σημαντικότεροι υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας	88
Πίνακας 20. Βασικά χαρακτηριστικά των ομάδων (ποσοτικά).....	97
Πίνακας 21. Βασικά χαρακτηριστικά των ομάδων (ποιοτικά).....	98
Πίνακας 22. Υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα από τη μελέτη δύο διαστάσεων (2D)	99
Πίνακας 23. Ευρήματα από τη μελέτη με παλμικό Doppler.....	100
Πίνακας 24. Ευρήματα από τη μελέτη με ιστικό Doppler	101
Πίνακας 25. Ταξινόμηση βαρύτητας της διαστολικής λειτουργίας	102
Πίνακας 26. Εργαστηριακός έλεγχος	103
Πίνακας 27. Συσχέτιση όγκου αριστερού κόλπου (LAVI) με δείκτες διαστολικής λειτουργίας και τα επίπεδα του BNP	104
Πίνακας 28. Συσχέτιση ΚΕΑΚ με δείκτες διαστολικής και τα επίπεδα του BNP.....	105
Πίνακας 29. Συσχέτιση λειτουργικής κατάστασης κατά τάξη NYHA με δείκτες διαστολικής λειτουργίας, το ΚΕΑΚ και την τιμή του BNP	106

Κατάλογος Σχημάτων

<i>Σχήμα 1. Αλγόριθμος διάγνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας.....</i>	<i>34</i>
<i>Σχήμα 2. Αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.....</i>	<i>36</i>
<i>Σχήμα 3. Μεταβολές στους όγκους και στις πιέσεις των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου.</i>	<i>41</i>
<i>Σχήμα 4. Αιμοδυναμικές επιδράσεις της άσκησης στις πιέσεις πλήρωσης</i>	<i>42</i>
<i>Σχήμα 5. Παθογενετικοί μηχανισμοί της διαστολικής δυσλειτουργίας</i>	<i>47</i>
<i>Σχήμα 6. Συννοσηρότητες και μηχανισμοί της ίνωσης και της φλεγμονής στην παθογένεση της ΚΑδΚΑ</i>	<i>49</i>
<i>Σχήμα 7. Αλγόριθμος για τη διάγνωση της ΚΑδΚΕ.....</i>	<i>57</i>
<i>Σχήμα 8. Αλγόριθμος για τον αποκλεισμό της ΚΑδΚΕ.....</i>	<i>58</i>
<i>Σχήμα 9. Κατανομή των θανάτων σε μελέτες ασθενών με ΚΑδΚΕ.....</i>	<i>60</i>
<i>Σχήμα 10. Το φάσμα της καρδιακής ανεπάρκειας.....</i>	<i>65</i>
<i>Σχήμα 11. Μεταβολές στη διαμιτροειδική ροή σε σχέση με τη μεταβολή της διαμιτροειδικής κλίσης πίεσης</i>	<i>74</i>
<i>Σχήμα 12. Υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση των πιέσεων πλήρωσης σε ασθενείς με μειωμένο και φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) με βάση τις συστάσεις των ASE και ESE.....</i>	<i>82</i>
<i>Σχήμα 13. Ταξινόμηση της βαρύτητας της διαστολικής δυσλειτουργίας με βάση τις συστάσεις των ASE και ESE.....</i>	<i>82</i>

Κατάλογος Γραφημάτων

<i>Γράφημα 1. Κατανομή λόγου E/A στις ομάδες της μελέτης</i>	<i>100</i>
<i>Γράφημα 2. Κατανομή λόγου E/e' μέσος όρος στις ομάδες της μελέτης</i>	<i>101</i>

Γενικό μέρος

Καρδιακή ανεπάρκεια

Εισαγωγή - Ορισμοί

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) αποτελεί ένα σύνθετο κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από διαταραγμένη μυοκαρδιακή λειτουργία και προοδευτική δυσπροσαρμοστικότητα στη νευροορμονική ενεργοποίηση του καρδιαγγειακού αλλά και του νεφρικού συστήματος, οδηγώντας σε κυκλοφορική ανεπάρκεια και συμφόρηση ¹. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η καρδιά να αδυνατεί να καλύψει την σύμφωνα με τις μεταβολικές ανάγκες των ιστών παροχή οξυγόνου, παρά τις φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης ή το καταφέρνει μόνο με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης ².

Λόγω της σύνθετης παθοφυσιολογίας του συνδρόμου είναι δύσκολο να υπάρξει συμφωνία και κατά περιόδους έχουν προταθεί διάφοροι ορισμοί (**Πίνακας 1**). Έτσι, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC), η ΚΑ κλινικά ορίζεται ως το σύνδρομο που εκδηλώνεται με τυπικά συμπτώματα (δύσπνοια, οίδημα σφυρών, εύκολη κόπωση) και σημεία (αυξημένη σφαγιτιδική πίεση, τρίζοντες στην ακρόαση πνευμόνων, μετατόπιση καρδιακής ώσης) λόγω δομικών ή λειτουργικών διαταραχών του μυοκαρδίου ².

Το Αμερικάνικο Κολέγιο Καρδιολογίας και ο Αμερικανικός Σύλλογος Καρδιολογίας (ACCF/AHA) στις κατευθυντήριες οδηγίες τους ορίζουν την ΚΑ ως ένα πολύπλοκο κλινικό σύνδρομο, που μπορεί να είναι αποτέλεσμα οποιασδήποτε δομικής ή λειτουργικής καρδιακής διαταραχής που επιδεινώνει την ικανότητα της κοιλίας να πληρούται ή να εξωθεί, με κύριες εκδηλώσεις τη δύσπνοια και την καταβολή δυνάμεων, που περιορίζουν την ικανότητα και την ανοχή στην άσκηση, και την κατακράτηση υγρών, που μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονική ή/και σπλαχνική συμφόρηση ή περιφερικά οίδημα ³.

Δεν υπάρχει κάποια ειδική διαγνωστική μέθοδος για την ΚΑ που αποτελεί κατά βάση μια κλινική διάγνωση που βασίζεται στο λεπτομερές ιστορικό και την κλινική εξέταση. Η ανάδειξη υποκείμενης καρδιακής νόσου αποτελεί κεντρικό στοιχείο για τη διάγνωση της ΚΑ και συνήθως

Πίνακας 1. Εξέλιξη των ορισμών της Καρδιακής Ανεπάρκειας (προσαρμοσμένο από Eur J Heart Fail 1999, Mar;1(1):7-10)

1933	Μια κατάσταση όπου η καρδιά αποτυγχάνει να εξωθήσει επαρκώς το περιεχόμενό της (Lewis)
1950	Μια κατάσταση στην οποία η καρδιά αποτυγχάνει να διατηρήσει ικανοποιητική για τις ανάγκες του οργανισμού κυκλοφορία παρά τις ικανοποιητικές πιέσεις πλήρωσης (Wood)
1980	Μια παθοφυσιολογική κατάσταση στην οποία μια ανωμαλία της καρδιακής λειτουργίας είναι υπεύθυνη για την ανεπάρκεια της καρδιάς να αντλήσει αίμα σε ρυθμό ανάλογο με τις μεταβολικές απαιτήσεις των ιστών (Braunwald)
1985	Ένα κλινικό σύνδρομο που προκαλείται από μια καρδιακή ανωμαλία και αναγνωρίζεται από ένα χαρακτηριστικό πρότυπο αιμοδυναμικών, νεφρικών, νευρικών και ορμονικών ανταποκρίσεων (Poole-Wilson)
1987	...σύνδρομο...που ξεκινά όταν η καρδιά χρονικά δεν επαρκεί να διατηρήσει μια ικανοποιητική αρτηριακή πίεση χωρίς υποστήριξη (Harris)
1988	Ένα σύνδρομο στο οποίο η καρδιακή δυσλειτουργία σχετίζεται με μειωμένη ανοχή στην άσκηση, υψηλή επίπτωση κοιλιακών αρρυθμιών και μειωμένη επιβίωση (Cohn)
1989	...κοιλιακή δυσλειτουργία με συμπτώματα... (Ανώνυμος)
1993	Καρδιακή ανεπάρκεια είναι η κατάσταση οποιασδήποτε καρδιακής νόσου όταν παρά τις επαρκείς πιέσεις πλήρωσης, η καρδιακή παροχή είναι μειωμένη ή κατά την οποία η καρδιά αδυνατεί να αντλήσει αίμα σε ρυθμό ανάλογο των απαιτήσεων των ιστών με τις λειτουργικές παραμέτρους να παραμένουν εντός φυσιολογικών ορίων (Denolin et al.)
1994	Η κύρια λειτουργία της καρδιάς είναι η παραλαβή αίματος από το φλεβικό σύστημα και η απόδοσή του στους πνεύμονες όπου οξυγονώνεται και στη συνέχεια η απόδοση του οξυγονωμένου αίματος στους ιστούς του σώματος. Καρδιακή ανεπάρκεια συμβαίνει όταν αυτές οι λειτουργίες διαταράσσονται σημαντικά (Lenfant)
1996	Διαταραγμένη κοιλιακή λειτουργία, συμπτώματα ή σημεία καρδιακής ανεπάρκειας (παρελθόντα ή πρόσφατα) και σε θεραπεία (Poole-Wilson)
2001	(1) Συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας (σε ηρεμία ή στην προσπάθεια) και (2) αντικειμενικά ευρήματα (κατά προτίμηση υπερηχοκαρδιογραφικά) καρδιακής δυσλειτουργίας (συστολική ή/και διαστολική) σε ηρεμία (και τα δύο κριτήρια πρέπει να εκπληρώνονται) και (3) σε αμφίβολες καταστάσεις η ανταπόκριση στη θεραπεία έναντι της καρδιακής ανεπάρκειας (ESC Task Force)

ευθύνεται για την παρατηρούμενη διαταραχή της συστολικής λειτουργίας, ενώ συνήθεις είναι και οι διαταραχές της διαστολικής λειτουργίας, των καρδιακών βαλβίδων, του περικαρδίου, του ενδοκαρδίου και του συστήματος αγωγής ή του καρδιακού ρυθμού. Η αναγνώριση της υποκείμενης καρδιακής νόσου είναι σημαντική και για θεραπευτικούς λόγους, μιας και δύναται να καθορίσει τη στρατηγική αντιμετώπισης του συνδρόμου ^{2,3}.

Ταξινόμηση

Ταξινόμηση με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας

Διάφορες παράμετροι έχουν χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση των ασθενών με ΚΑ. Το κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) της αριστερής κοιλίας (ΑΚ), δηλαδή ο όγκος παλμού (τελοδιαστολικός όγκος μείον τον τελοσυστολικό όγκο) προς τον τελοδιαστολικό όγκο, αποτελεί μια από τις πλέον σημαντικές, όχι μόνο γιατί παρουσιάζει σημαντική προγνωστική αξία αλλά και γιατί είναι η παράμετρος με την οποία γίνεται η επιλογή ασθενών στις περισσότερες κλινικές μελέτες ⁴⁻¹¹. Η εκτίμησή του γίνεται συνήθως αναίμακτα με υπερηχογραφική ή με σπινθηρογραφική μέθοδο αλλά και με μαγνητικό συντονισμό ή υπολογιστική αξονική τομογραφία και σπανιότερα με επεμβατικό τρόπο (κοιλιογραφία).

Με βάση το ΚΕ η ΚΑ διακρίνεται σε ΚΑ με διατηρημένο (ΚΑδΚΕ) και σε ΚΑ με μειωμένο ΚΕ (ΚΑμΚΕ) ^{2,3}. Η ΚΑδΚΕ συχνά αναφέρεται και ως διαστολική ΚΑ λόγω της προφανούς διαστολικής δυσλειτουργίας που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς. Η διαστολική δυσλειτουργία όμως δεν αποτελεί μοναδικό χαρακτηριστικό των ασθενών με διαστολική ΚΑ αλλά παρατηρείται και σε ασθενείς με συστολική ΚΑ και μάλιστα σε αυτούς τους ασθενείς φαίνεται να σχετίζεται καλύτερα με τα συμπτώματα και την ανοχή στην άσκηση απ' ό,τι το ΚΕ ^{12,13}. Όμως, επειδή το ΚΕ εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την απεικονιστική τεχνική, την μέθοδο ανάλυσης και τον χειριστή, δεν αντικατοπτρίζει πλήρως τη συστολική λειτουργία της ΑΚ, ενώ άλλες τεχνικές μπορούν να ανιχνεύσουν διαταραχές της συστολικής λειτουργίας και σε άτομα με διατηρημένο ΚΕ ¹⁴⁻¹⁶. Συνεπώς, είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται ο όρος διατηρημένο ή μειωμένο ΚΕ και όχι διατηρημένη ή μειωμένη συστολική λειτουργία ^{3,17,18}.

Υπάρχουν πολλές δημογραφικές, επιδημιολογικές, ιστολογικές, μοριακές, δομικές διαφορές, καθώς και διαφορές στη θεραπευτική αποτελεσματικότητα, που υποστηρίζουν την άποψη ότι η ΚΑμΚΕ και η ΚΑδΚΕ πρόκειται για δυο ξεχωριστούς φαινότυπους του συνδρόμου της ΚΑ ^{8,19-28}. Αντίστοιχα, πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι τόσο η ΚΑδΚΕ όσο και η ΚΑμΚΕ

Πίνακας 2. Η ταξινόμηση της ΚΑ με βάση το ΚΕ της ΑΚ όπως προτείνεται από το ACCF/AHA και την ESC.

Ταξινόμηση	ΚΕ	
	ACCF/AHA	ESC
ΚΑμΚΕ	$\leq 40\%^1$	$\leq 35\%$
ΚΑδΚΕ	$\geq 50\%^2$	$\geq 50\%$
ΚΑδΚΕ - οριακή	41 - 49% ³	
ΚΑδΚΕ - βελτιωμένη	$> 40\%^4$	
«Γκρίζα ζώνη»		35 - 50%

1 αποδεδειγμένη η αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς σύμφωνα με τα ευρήματα των RCTs

2 μέχρι σήμερα δεν έχουν προταθεί αποτελεσματικές θεραπείες

3 ενδιάμεση ομάδα ασθενών. Τα χαρακτηριστικά τους, η πρόγνωση και οι θεραπευτικές επιλογές είναι παρόμοιες με εκείνες των ασθενών με ΚΑδΚΕ

4 οι ασθενείς αυτής της κατηγορίας είχαν στο παρελθόν ΚΑμΚΕ αλλά βελτιώθηκαν ή ανένησαν και κλινικά διαφοροποιούνται από εκείνους με σταθερά διατηρημένο ή μειωμένο ΚΕ

αποτελούν διαδοχικά στάδια του συνδρόμου της ΚΑ ²⁹⁻³⁶. Σε επόμενο κεφάλαιο περιγράφονται αναλυτικά τα επιχειρήματα που υποστηρίζουν την καθεμία από τις παραπάνω απόψεις.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες, η ΚΑμΚΕ περιλαμβάνει ασθενείς με ΚΕ $\leq 40\%$ (ACCF/AHA) ή με ΚΕ $\leq 35\%$ (ESC) ^{2,3}. Επίσης, οι περισσότερες και σημαντικότερες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs) ασθενών με ΚΑμΚΕ περιελάμβαναν ασθενείς με ΚΕ $\leq 35 - 40\%$ και συνεπώς μόνο σε αυτούς τους ασθενείς έχουν αποδειχτεί αποτελεσματικές οι θεραπευτικές προσεγγίσεις που δοκιμάστηκαν ^{1-3,7,37,38}.

Διάφορα κριτήρια έχουν προταθεί για να προσδιορίσουν την ΚΑδΚΕ συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων και σημείων ΚΑ, ενδείξεων διατηρημένου ($> 40\%$) ή φυσιολογικού ($\geq 50\%$) ΚΕ και ενδείξεων διαστολικής δυσλειτουργίας της ΑΚ όπως αυτή εκτιμάται υπερηχογραφικά ή με καρδιακό καθετηριασμό, με την προϋπόθεση ότι έχουν αποκλειστεί πιθανά μη καρδιολογικά αίτια που θα μπορούσαν να μιμηθούν τα συμπτώματα της ΚΑ ^{2,3}. Σύμφωνα με την ESC, τιμές ΚΕ 35 - 50% αντιπροσωπεύουν μια «γκρίζα ζώνη» με το πιθανότερο αυτοί οι ασθενείς να παρουσιάζουν μια ήπια συστολική δυσλειτουργία σε αρχικό στάδιο ². Στον **Πίνακα 2**

παρουσιάζονται συγκριτικά οι ταξινομήσεις της ΚΑ με βάση το ΚΕ, όπως προτείνονται από το ACCF/AHA και την ESC.

Ταξινόμηση με βάση τον χρόνο εμφάνισης και την εξέλιξη της ΚΑ

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC, η ΚΑ ταξινομείται με βάση τον χρόνο εμφάνισης και την εξέλιξή της σε «ασυμπτωματική δυσλειτουργία της ΑΚ», που αφορά ασθενείς που δεν εκδήλωσαν ποτέ τυπικά συμπτώματα ή σημεία ΚΑ, σε «οξεία και χρόνια», σε «νεοεμφανιζόμενη», που αποτελεί την πρώτη εκδήλωση ΚΑ και μπορεί να έχει είτε οξεία ή βραδεία έναρξη, σε «υποτροποιάζουσα ή παροξυσμική», σε «σταθερή», αν δεν υπάρχει διαφορά στα συμπτώματα και στα σημεία για τουλάχιστον ένα μήνα και σε «απορρυθμιζόμενη», αν αυτά επιδεινωθούν. Τέλος, στις ΗΠΑ συχνά χρησιμοποιείται και ο όρος «συμφορητική» ΚΑ, που περιλαμβάνει την οξεία ή χρόνια ΚΑ με συμπτώματα συμφόρησης λόγω κατακράτησης ύδατος και νατρίου ^{2,3}.

Ταξινόμηση με βάση τη δομική ανωμαλία και τα συμπτώματα

Τόσο η ταξινόμηση με βάση τη δομική ανωμαλία (στάδια ΚΑ κατά ACCF/AHA), όσο και εκείνη που βασίζεται στη λειτουργική τάξη των ασθενών κατά τη New York Heart Association (NYHA), προσφέρουν χρήσιμες και συμπληρωματικές πληροφορίες σχετικά με την παρουσία και τη σοβαρότητα της ΚΑ. Τα στάδια ΚΑ κατά ACCF/AHA αναγνωρίζουν τόσο παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΚΑ, όσο και δομικές ανωμαλίες του μυοκαρδίου που σχετίζονται με ΚΑ.

Συγκεκριμένα, τα πρώτα στάδια (Α και Β) σαφώς δεν συνιστούν ΚΑ αλλά σκοπεύουν να βοηθήσουν στον έγκαιρο εντοπισμό ασθενών με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΚΑ, όπως ασθενών με στεφανιαία νόσο (ΣΝ), υπέρταση (ΑΥ), σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), που δεν έχουν ακόμη δυσλειτουργία της ΑΚ. Το στάδιο C περιλαμβάνει ασθενείς με συμπτώματα ΚΑ στο παρόν ή στο παρελθόν και υποκειμένη δομική καρδιακή νόσο και περιλαμβάνει τον μεγάλο όγκο των πασχόντων από ΚΑ. Τέλος, το στάδιο D περιλαμβάνει ασθενείς με εμμένουσα καρδιακή ανεπάρκεια, που μπορεί να είναι κατάλληλοι για προχωρημένες θεραπευτικές στρατηγικές, όπως

Πίνακας 3. Ταξινόμηση ΚΑ σε στάδια κατά ACCF/AHA και τάξεις κατά NYHA (προσαρμοσμένο από *Circulation*. 2013;128(16):e240-319)

Στάδια κατά ACCF/AHA		Τάξεις κατά NYHA	
Στάδιο A	<ul style="list-style-type: none"> Υψηλού κίνδυνου για εμφάνιση ΚΑ. Χωρίς δομική ή λειτουργική ανωμαλία, σημεία ή συμπτώματα 	Τάξη I	<ul style="list-style-type: none"> Κανένας περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας. Η συνήθης δραστηριότητα δεν προκαλεί σημαντική κόπωση, ταχυκαρδία ή δύσπνοια
Στάδιο B	<ul style="list-style-type: none"> Εγκατεστημένη καρδιακή νόσος με υψηλή πιθανότητα ανάπτυξης ΚΑ, χωρίς όμως συμπτώματα ή σημεία 	Τάξη II	<ul style="list-style-type: none"> Ήπιος περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας. Χωρίς συμπτώματα ηρεμίας, αλλά η συνήθης δραστηριότητα προκαλεί κόπωση, ταχυκαρδία ή δύσπνοια
Στάδιο C	<ul style="list-style-type: none"> Συμπτωματική ΚΑ με υποκείμενη δομική ανωμαλία 	Τάξη III	<ul style="list-style-type: none"> Σημαντικός περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας. Χωρίς συμπτώματα ηρεμίας, αλλά η ηπιότερη από τη συνήθη φυσική δραστηριότητα προκαλεί κόπωση, ταχυκαρδία ή δύσπνοια
Στάδιο D	<ul style="list-style-type: none"> Προχωρημένη βλάβη του μυοκάρδιου με σοβαρά συμπτώματα ΚΑ σε ηρεμία παρά τη λήψη βέλτιστης φαρμακολογικής θεραπείας 	Τάξη IV	<ul style="list-style-type: none"> Αδυναμία εκτέλεσης οποιασδήποτε φυσικής δραστηριότητας χωρίς συμπτώματα. Συμπτώματα ηρεμίας. Επιδείνωση συμπτωμάτων με την ελάχιστη δραστηριότητα

μηχανική υποβοήθηση της κυκλοφορίας, συνεχή ενδοφλέβια έγχυση και μεταμόσχευση ³.

Η λειτουργική τάξη κατά NYHA χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πράξη και σε ερευνητικό επίπεδο για την ταξινόμηση των ασθενών, αποτελώντας ανεξάρτητο παράγοντα θνησιμότητας. Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζεται η ταξινόμηση σε στάδια κατά ACCF/AHA και κατά NYHA.

Επιδημιολογία - Πρόγνωση

Κατ' εκτίμηση, 5,1 εκατομμύρια άτομα στις ΗΠΑ και περίπου 23 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως έχουν εκδηλώσει το κλινικό σύνδρομο της ΚΑ με τον επιπολασμό της συνεχώς να αυξάνεται τις τελευταίες δεκαετίες, ενώ μια ετήσια αύξηση, σχεδόν στο διπλάσιο, παρατηρείται και στις νοσηλείες για ΚΑ. Δικαίως λοιπόν η ΚΑ έχει χαρακτηριστεί ως μια «συνεχώς αυξανόμενη

επιδημία»^{3,39,40}.

Η ΚΑ αποτελεί την πρώτη διάγνωση σε περισσότερες από 1 εκατομμύριο εισαγωγές ετησίως στις ΗΠΑ, με 50% των ασθενών να απαιτούν επανεισαγωγή και νοσηλεία μέσα στους επόμενους 6 μήνες από την έξοδό τους από το νοσοκομείο^{3,40}. Ο κίνδυνος εμφάνισης του συνδρόμου σε Αμερικανούς άνω των 40 ετών κατά τη διάρκεια της ζωής τους ανέρχεται στο 20%⁴¹.

Η επίπτωσή της αυξάνεται με την ηλικία και από 20/1000 άτομα στις ηλικίες των 65 - 69 ετών, ξεπερνά τους 80/1000 στις ηλικίες άνω των 85 ετών. Επειδή ένας στους πέντε Αμερικανούς θα είναι άνω των 65 ετών μέχρι το έτος 2050, αναμένεται ακόμη μεγαλύτερη αύξηση της επίπτωσης της ΚΑ σε αυτή την ηλικιακή ομάδα μέχρι τότε^{40,41}. Στη μελέτη ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) η επίπτωση ήταν χαμηλότερη στις λευκές γυναίκες και υψηλότερη στους μαύρους άντρες, με τους τελευταίους να παρουσιάζουν μεγαλύτερη 5ετή θνησιμότητα σε σχέση με τους λευκούς άντρες⁴². Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι περίπου 200.000 άτομα νοσούν από ΚΑ, με πάνω από 70% των ασθενών να είναι ηλικίας άνω των 70 ετών και 15.000 περίπου νέες περιπτώσεις να εμφανίζονται ετησίως⁴³.

Παρόλο που οι σύγχρονες θεραπευτικές παρεμβάσεις, είτε φαρμακευτικές με τον νευροορμονικό αποκλεισμό, είτε με τη θεραπεία του δυσρυθμισμού και την αποτροπή του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου με εμφύτευση αυτόματων απινιδωτών (ICDs), προσέφεραν στους ασθενείς με ΚΑ μια σημαντική αύξηση της επιβίωσης που συνοδεύτηκε με μείωση των συμπτωμάτων, βελτίωση της ικανότητας για άσκηση, μείωση των νοσηλειών και βελτίωση της ποιότητας ζωής, η πρόγνωση της ΚΑ παραμένει δυσμενής⁴⁴.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η δράση του κάθε θεραπευτικού παράγοντα/παρέμβασης προσφέρει επιπρόσθετο όφελος στη μείωση της θνησιμότητας και η εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών στους ασθενείς με ΚΑ συνεισφέρει σημαντικά προς αυτή την κατεύθυνση. Συγκεκριμένα, η χρήση β-αποκλειστή (ΒΒ) μείωσε τον σχετικό κίνδυνο κατά 39%, η επιπρόσθετη χρήση

αποκλειστή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) ή αναστολέα υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑ) κατά 63%, ενώ η προσθήκη των αμφικοιλιακών βηματοδοτών-απινιδωτών (CRT-D) μείωσε τον σχετικό κίνδυνο κατά περίπου 81% στους 24 μήνες θεραπείας, σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη ⁴⁵.

Εντούτοις, η απόλυτη θνησιμότητα παραμένει πολύ υψηλή και προσεγγίζει το 50% στα 5 έτη μετά τη διάγνωση, 59% στους άνδρες και 45% στις γυναίκες ^{46,47}. Στην μελέτη ARIC η θνησιμότητα στις 30 ημέρες, στο ένα έτος και στα 5 έτη μετά τη νοσηλεία για ΚΑ ήταν 10,4%, 22% και 42,3%, αντίστοιχα, ενώ η επιβίωση στην 5ετία ανάλογα με το στάδιο κατά ACCF/AHA ήταν 97% και 96% στα στάδια Α και Β και έπεφτε στο 75% και 20% στα στάδια C και D, σύμφωνα με μια άλλη μελέτη ^{44,48}. Τέλος, ο επιπολασμός της ασυμπτωματικής συστολικής ή διαστολικής δυσλειτουργίας κυμαίνεται από 6% μέχρι 21% και αυξάνεται με την ηλικία. Οι ασθενείς αυτοί

Πίνακας 4. Αιτιολογία της ΚΑ (προσαρμοσμένο από *Manual of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013; p. 150.*)

Μυοκαρδιακή νόσος	Μεταβολικά νοσήματα
<ul style="list-style-type: none"> • Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (ιδιοπαθής, οικογενής) • Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια • Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια • Αταξινόμητες μυοκαρδιοπάθειες (Tako-tsubo, μη συμπαγές μυοκάρδιο, της λοχείας) • Ισχαιμική νόσος • Υπερτασική νόσος • Φλεγμονώδης/Ανοσολογική (ηωσινοφυλική, γιγαντοκυτταρική) • Λοιμώδης (ιογενής, νόσος Chagas, νόσος Lyme, HIV, μυκητιασικές και μικροβιακές λοιμώξεις) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ενδοκρινικές παθήσεις (θυρεοειδοπάθεια, ΣΔ, φαιοχρωμοκύττωμα) • Διηθητικές νόσοι (νόσος Anderson-Fabry, αιμοχρωμάτωση, σύνδρομο Hurler) • Ηλεκτολυτικές διαταραχές (υποκαλιαιμία, υπομαγνησαιμία) • Αμυλοείδωση • Οικογενούς μεσογειακός πυρετός
Βαλβιδική νόσος (στένωση ή ανεπάρκεια)	Συγγενείς καρδιοπάθειες
Περικαρδιακή νόσος	Διαταραχές του ρυθμού και του συστήματος αγωγής (τάχυ ή βράδυαρρυθμίες, νόσος φλεβοκόμβου)
Ενδοκαρδιακή νόσος (ενδομυοκαρδιακή ίνωση)	Συστηματικά νοσήματα
Υψηλή καρδιακή παροχή (σήψη, θυρεοτοξίκωση, νόσος Paget)	<ul style="list-style-type: none"> • Νόσοι συνδετικού ιστού (ΣΕΛ, ΡΑ, σκληρόδερμα) • Μυικές δυστροφίες (Duchenne, Backer) • Νευρομυικές νόσοι (αταξία Friedreich, Σύνδρομο Noonan) • Τοξίνες (αλκοόλ, κοκαΐνη, ανθρακυκλίνες, ακτινοβολία)
Υπερφόρτωση όγκου (νεφρική ανεπάρκεια, ιατρογενής)	

παρουσιάζουν ετήσιο κίνδυνο 10% για εμφάνιση συμπτωμάτων ΚΑ και 8% για θάνατο ή νοσηλεία

49-51.

Αιτιολογία - Παθοφυσιολογία

Είναι σημαντικό να καθοριστεί η αιτιολογία της ΚΑ, μιας και έχει άμεση επίπτωση στην αντιμετώπιση και στην πρόγνωση. Κάθε δομική, μηχανική ή ηλεκτρική ανωμαλία της καρδιάς μπορεί να οδηγήσει σε ΚΑ (**Πίνακας 4**) και οι πιθανές αιτίες διαφοροποιούνται γεωγραφικά και μεταξύ αναπτυγμένων και αναπτυσσόμενων χωρών, ενώ η συχνότητά τους έχει μεταβληθεί στο πέρασμα του χρόνου ¹. Η ισχαιμική καρδιοπάθεια αποτελεί τη συχνότερη αιτία ΚΑ και αποτελεί το 60-75% των αιτιών ΚΑμΚΕ στις ανεπτυγμένες χώρες, ενώ η διατακτική μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί το αίτιο για ένα άλλο 20-30% αυτής ⁵².

Η ΚΑ αποτελεί μια προοδευτική διαταραχή που η έναρξή της οριοθετείται από κάποιας μορφής μυοκαρδιακή βλάβη, που μπορεί να κυμαίνεται από μια οξεία διαταραχή της μυοκαρδιακής λειτουργίας όπως προκαλείται στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή στην μυοκαρδίτιδα, μέχρι ένα σύνολο χρόνιων διαταραχών όπως εκείνες που παρατηρούνται στις οικογενείς και μεταβολικές μυοκαρδιοπάθειες, ή χρόνια υπερφόρτιση όγκου ή πίεσης όπως συμβαίνει στις βαλβιδοπάθειες, στην αρτηριακή υπέρταση και στις συγγενείς καρδιοπάθειες. Ανεξάρτητα από την αρχική προσβολή, οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί που μπορεί αρχικά να είναι επαρκείς και να έχουν ευεργετική δράση στη διατήρηση της καρδιακής λειτουργίας και στον περιορισμό των συμπτωμάτων, τελικά στη χρόνια φάση δεν καταφέρνουν να προσαρμοστούν στις νέες συνθήκες με αποτέλεσμα την πλήρη κλινική εκδήλωση του συνδρόμου ^{53,54}.

Το κύριο χαρακτηριστικό της εξέλιξης της νόσου είναι η καρδιακή αναδιαμόρφωση, η αλλαγή δηλαδή της γεωμετρίας και της δομής της ΑΚ που διατείνεται και/ή υπερτρέφεται, γίνεται πιο σφαιρική, αυξάνοντας το αιμοδυναμικό φορτίο στα τοιχώματα της ανεπαρκούς καρδιάς, υποβαθμίζοντας τη μηχανική απόδοσή της και επιδεινώνοντας την ανεπάρκεια στη μιτροειδή βαλβίδα. Όλα αυτά επιτείνουν με τη σειρά τους τη διαδικασία της αναδιαμόρφωσης,

δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο ⁵³⁻⁵⁵.

Τρεις είναι οι κύριες μορφές αναδιαμόρφωσης στην ΚΑ: *η συγκεντρική αναδιαμόρφωση* - προκαλείται λόγω της υπερτροφίας και αύξησης του πάχους των μυοκαρδιακών κυττάρων σε καταστάσεις υπερφόρτισης πίεσης· *η έκκεντρη υπερτροφία* - προκαλείται σε καταστάσεις υπερφόρτισης όγκου που προκαλούν επιμ ήκυνση των μυοκαρδιακών κυττάρων - και *η αναδιαμόρφωση που προκαλείται μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου* που αποτελεί μια σύνθετη μορφή όπου οι εμφραγματικές περιοχές διατείνονται αυξάνοντας έτσι τον όγκο της ΑΚ, ενώ το υγιές μυοκάρδιο υφίσταται υπερφόρτιση πίεσης ⁵³.

Διφορούμενες είναι οι απόψεις για το κατά πόσο η υπερτροφία της ΑΚ είναι αντιρροπιστικός, προσαρμοστικός ή μη μηχανισμός, ενώ οι υποκείμενοι μοριακοί μηχανισμοί δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Πάντως, η μετάβαση από την ευεργετική και αντιρροπιστική υπερτροφία στην ΚΑ φαίνεται να σχετίζεται με διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ μεταλλοπρωτεϊνών και των αναστολέων τους, την επίδραση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου, τις μεταβολές στη σύζευξη διέγερσης-συστολής και την αποπτωτική και ινωτική δράση της νευροορμονικής ενεργοποίησης ^{53,55,56}.

Η νευροορμονική ενεργοποίηση στην ΚΑ περιλαμβάνει κυρίως την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ). Η χρόνια ενεργοποίηση του ΣΝΣ οδηγεί τελικά σε μείωση της ανταπόκρισης των β-αδρενεργικών υποδοχέων και μείωση των αποθεμάτων νορεπινεφρίνης και κατά συνέπεια σε συμπαθητική απονεύρωση του μυοκαρδίου. Με το πέρασμα του χρόνου αυτές οι μεταβολές συμμετέχουν στην πρόκληση υπερτροφίας, ίνωσης και νέκρωσης στο μυοκάρδιο, ενώ εξωκαρδιακά αυξάνουν την επαναπρόσληψη νατρίου, προκαλούν ενεργοποίηση του ΣΡΑ, αγγειοσύσπαση και αγγειακή υπερτροφία ^{57,58}.

Επιπλέον, με την πρόοδο της ΚΑ, η υποάρδευση και η συμπαθητική ενεργοποίηση των νεφρών προκαλεί αύξηση της παραγωγής ρενίνης από τα κύτταρα της παρασπειραματικής

συσκευής. Η ρενίνη διασπά το αγγειοτενσινογόνο σε αγγειοτενσίνη I, που με τη σειρά του διασπάται από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) στη βιολογικά δραστική αγγειοτενσίνη II, που εκτός των άμεσων καρδιαγγειακών της δράσεων προκαλεί και την έκκριση αλδοστερόνης από τον φλοιό των επινεφριδίων. Η αλδοστερόνη προκαλεί επαναρρόφηση νατρίου και ύδατος και έκκριση καλίου στο άπω τμήμα του νεφρώνα και προάγει την υπερτροφία και την ίνωση στα αγγεία και στο μυοκάρδιο, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την αναστολή της επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης^{57,59}. Επιπρόσθετα, και άλλες νευροορμονικές διαταραχές παρατηρούνται στους ασθενείς με ΚΑ όπως η απρόσφορη έκκριση αργινίνης-βαζοπρεσίνης που έχει αντιδιουρητική δράση και επιδεινώνει την αγγειοσύσπαση, ενώ σημαντικό ρόλο έχουν και η ενδοθηλίνη, το νευροπεπτίδιο Υ και άλλα αγγειοδραστικά μόρια στην περαιτέρω ενίσχυση του αγγειακού τόνου^{1,7,54,57}.

Τέλος, πρόσφατα έχει προταθεί ότι σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΚΑ ίσως να έχει και η μεταβολική αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου, που αναφέρεται στη μεταβολή της βιοδιαθεσιμότητας των μεταβολικών υποστρωμάτων και στη μειωμένη μεταβολική ικανότητα του μυοκαρδιακού κυττάρου. Στα αρχικά στάδια της νόσου ο μεταβολισμός του μυοκαρδιακού κυττάρου μετατοπίζεται από την οξείδωση των λιπαρών οξέων στους υδατάνθρακες, ενώ με την εξέλιξη της νόσου, η αυξημένη αδρενεργική ενεργοποίηση και η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλούν μεταβολές που κινητοποιούν ξανά την πρόληψη και την οξείδωση των λιπαρών οξέων. Από την άλλη πλευρά, μελέτες υποστηρίζουν ότι η μεταβολική ικανότητα του μυοκαρδιακού κυττάρου έχει μεγαλύτερη σημασία από το μεταβολικό υπόστρωμα και πιστεύεται ότι τα μυοκαρδιακά κύτταρα των πασχόντων από ΚΑ υποφέρουν από χρόνια «ενεργειακή ασιτία», γεγονός που συμβάλει στην πρόοδο και εξέλιξη της νόσου⁶⁰⁻⁶². Οι μοριακοί μηχανισμοί που οδηγούν στη διαδικασία της μεταβολικής αναδιαμόρφωσης και η σημαντικότητά τους στην εξέλιξη της νόσου δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί και με ενδιαφέρον αναμένονται μελλοντικά οι εξελίξεις σε αυτό το πεδίο της παθοφυσιολογίας της ΚΑ.

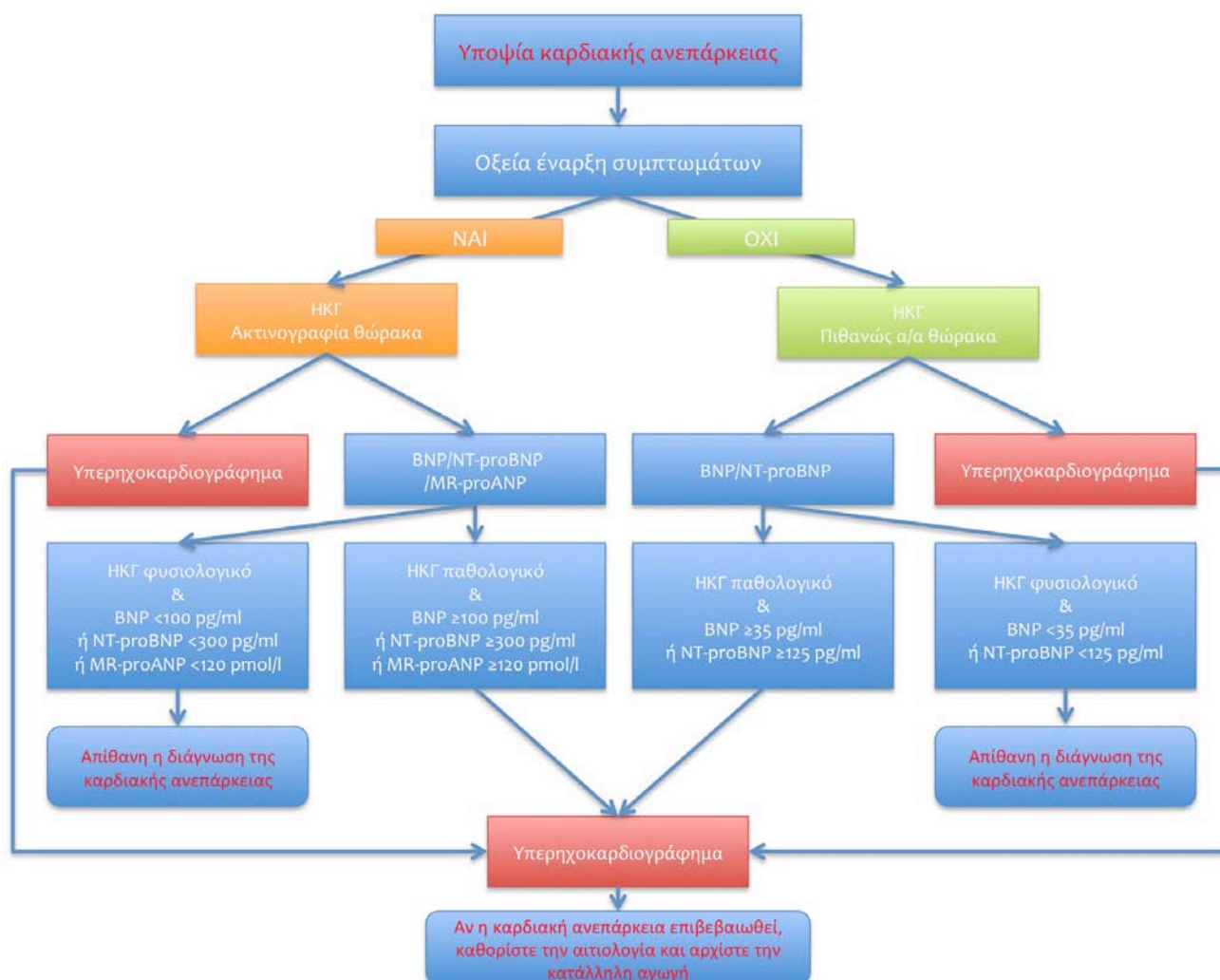
Πίνακας 5. Συμπτώματα και σημεία της ΚΑ (προσαρμοσμένο από *European Heart Journal* 2012;33;1787-1847)

Συμπτώματα		Σημεία	
Τυπικά		Πιο ειδικά	
<ul style="list-style-type: none"> • Δύσπνοια • Ορθόπνοια • Παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια • Μειωμένη ανοχή στην άσκηση • Εύκολη κόπωση, εξάντληση, αυξημένος χρόνος αποκατάστασης μετά την άσκηση • Οιδήματα σφυρών 		<ul style="list-style-type: none"> • Αυξημένη σφαγιτιδική φλεβική πίεση • Ηπατοσφαγιτιδικό σημείο • 3ος τόνος • Πλάγια μετατόπιση καρδιακής ώσης • Καρδιακό φύσημα 	
Λιγότερο τυπικά		Λιγότερο ειδικά	
<ul style="list-style-type: none"> • Νυχτερινός βήχας • Συριγγμός • Αύξηση βάρους σώματος (>2Kg/εβδομάδα) • Απώλεια βάρους σώματος • Μετεωρισμός • Ανορεξία • Σύγχυση • Κατάθλιψη • Αίσθημα παλμών • Συγκοπή 		<ul style="list-style-type: none"> • Περιφερειακό οίδημα (σφυρά, όσχεο, ανα σάρκα) • Τρίζοντες ρόγχοι • Πλευριτική συλλογή • Ταχυκαρδία • Αρρυθμία • Ταχύπνοια • Ηπατομεγαλία • Ασκίτης • Καχεξία 	

Διάγνωση

Η διάγνωση της ΚΑ αποτελεί συχνά μια πρόκληση για τον κλινικό ιατρό ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της νόσου. Τα συμπτώματα και τα σημεία της ΚΑ (**Πίνακας 5**) έχουν μικρή ειδικότητα και συχνά συγχέονται με άλλα συχνά νοσήματα, ενώ πολλές φορές είναι δύσκολο να ανιχνευτούν και να ερμηνευτούν σε ειδικές ομάδες πληθυσμού όπως ηλικιωμένους, παχύσαρκους ή άτομα με χρόνια νεφρική ή αναπνευστική ανεπάρκεια ².

Συνεπώς, το λεπτομερές ιστορικό παίζει καθοριστικό ρόλο στην έγκαιρη αναγνώριση τους, μιας και η ΚΑ σπάνια συναντάται σε άτομα με ελεύθερο ιστορικό ενώ είναι συχνή σε άτομα με παράγοντες κινδύνου για ΚΑ, όπως είναι η ΑΥ και το ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου. Συνεπώς, είναι σημαντικό για τη διάγνωση της ΚΑ η παρουσία συμπτωμάτων και σημείων να υποστηρίζεται από την αναγνώριση δομικών και λειτουργικών καρδιακών διαταραχών και να ακολουθείται από τον καθορισμό του αιτιολογικού παράγοντα. Το τελευταίο είναι ιδιαίτερα



Σχήμα 1. Αλγόριθμος διάγνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας (Προσαρμοσμένο από *European Heart Journal* 2012;33;1787-1847)

σημαντικό αν η ΚΑ οφείλεται σε αναστρέψιμο αίτιο όπως βαλβιδοπάθειες, αναιμία, θυρεοειδοπάθειες, οπότε με την έγκαιρη αντιμετώπιση του αιτιολογικού παράγοντα αναστέλλεται και υποστρέφεται η εξέλιξη της νόσου ^{1,2}.

Τα συμπτώματα και τα σημεία είναι σημαντικά και για την παρακολούθηση των ασθενών καθώς σχετίζονται με την ανταπόκριση στη θεραπεία, ενώ η επιμονή τους αποτελεί ένδειξη για επιπλέον θεραπευτικές παρεμβάσεις και η επιδείνωσή τους μια σοβαρή εξέλιξη που απαιτεί άμεση προσοχή και μπορεί να οδηγήσει και σε επείγουσα νοσηλεία ^{2,3}.

Για τη διάγνωση της ΚΑ, εκτός της σημαντικής υποψίας που τίθεται από το ιστορικό του ασθενούς και την παρουσία συμπτωμάτων και σημείων, καθοριστικό ρόλο παίζουν τόσο το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) όσο και ο υπερηχοκαρδιογραφικός και εργαστηριακός έλεγχος.

Πίνακας 6. Προγνωστικοί παράγοντες στην καρδιακή ανεπάρκεια (προσαρμοσμένο από *European Heart Journal* 2012;33;1787-1847)

Δημογραφικοί, ιστορικοί και φυσική εξέταση <ul style="list-style-type: none"> • Ηλικία, φύλο, εθνικότητα, τάξη κατά NYHA, BMI • Σημεία συμφόρησης, αυξημένη σφαγιτιδική φλεβική πίεση, S3, χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση, υψηλή καρδιακή συχνότητα • Σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική ανεπάρκεια, κατάθλιψη, χρόνια πνευμονική νόσος • Ισχαιμικής αιτιολογίας, ιστορικό ΕΜ 	Δοκιμασία κόπωσης/αιμοδυναμικές παράμετροι <ul style="list-style-type: none"> • VO_2 • Κλίση VE/VCO_2 • Μέγιστη $VO_2 > 20 \text{ ml/kg/min}$ • Απόσταση βάρδισης σε 6 λεπτά $> 600 \text{ m}$ • Καρδιακός δείκτης $> 2,5 \text{ L/min/m}^2$ • Τελοδιαστολική πίεση αριστερής κοιλίας $< 12 \text{ mmHg}$
Συνήθεις εργαστηριακοί παράγοντες <ul style="list-style-type: none"> • Νάτριο • Ηπατικά ένζυμα, χολερυθρίνη • Κρεατινίνη/ κάθαρση κρεατινίνης • Αλβουμίνη • Ουρία • Ουρικό οξύ • Αιμοσφαιρίνη • Τροπονίνη • Λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων 	Ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβλητές <ul style="list-style-type: none"> • Εύρος QRS • Υπερτροφία αριστερής κοιλίας • Κολπική μαρμαρυγή • Σύμπλοκες κοιλιακές αρρυθμίες • Μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας
Νευροορμόνες, κυτοκίνες και σχετιζόμενοι παράγοντες <ul style="list-style-type: none"> • Ρενίνη πλάσματος • Αγγειοτενσίνη II • Αλδοστερόνη • Κατεχολαμίνες • Ενδοθηλίνη-1 • Αδρενομεδουλλίνη • Νατριουρητικά πεπτίδια • Κυτοκίνες • sST-2 • Γκαλεκτίνη-3 • Δείκτες κολλαγόνου 	Απεικονιστικές μεταβλητές <ul style="list-style-type: none"> • Διαστάσεις αριστερής κοιλίας • Καρδιοθωρακικός δείκτης • Δείκτης κινητικότητας τοιχωμάτων • Κλάσμα εξώθησης • Μέγεθος αριστερού κόλπου • Περιοριστικός τύπος διαστολικής πλήρωσης • Λειτουργικότητα δεξιάς κοιλίας • Φλεγμονή, εναπόθεση σιδήρου, αμυλοείδωση (MRI) • Ισχαιμία και βιωσιμότητα

Στο **Σχήμα 1** παρουσιάζεται ένας πρόσφατος αλγόριθμος που έχει προταθεί από την ESC για τη διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με υποψία ΚΑ, στον οποίο σημαντικές θέσεις κατέχουν το υπερηχοκαρδιογράφημα και τα νατριουρητικά πεπτίδια ².

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα δεν παρουσιάζει ειδικά ευρήματα άλλα μπορεί να δώσει πληροφορίες για την υποκείμενη αιτία της ΚΑ (κύματα Q, υπερτροφία της ΑΚ, διαταραχές ρυθμού), ενώ το υπερηχοκαρδιογράφημα παρέχει σημαντικές πληροφορίες τόσο για τη δομή (διαστάσεις, όγκοι, πάχος τοιχωμάτων) όσο και τη λειτουργικότητα (συστολική - διαστολική λειτουργία, λειτουργικότητα βαλβίδων) της καρδιάς ^{1,2}.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο σημαντικό διαγνωστικό ρόλο έχουν οι συνήθεις



Σχήμα 2. Αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (προσαρμοσμένο από *European Heart Journal* 2012;33;1787-1847)

αιματολογικές και βιοχημικές παράμετροι όπως εκείνες που αφορούν την ύπαρξη αναιμίας, επηρεασμένης νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, ηλεκτρολυτικών και ενδοκρινολογικών διαταραχών, καθώς και οι τιμές διαφόρων βιοδεικτών όπως τα BNP/NT-proBNP και MR-proANP που εκτός από το ρόλο τους στη διάγνωση έχουν και σημαντική προγνωστική αξία^{1,2,63,64}.

Στο **Πίνακα 6** αναφέρονται διάφοροι δημογραφικοί, κλινικοί και εργαστηριακοί παράγοντες που σε διάφορες μελέτες έχουν δείξει να σχετίζονται με την πρόγνωση των ασθενών με ΚΑ. Από αυτούς η ηλικία, η αιτία, η τάξη κατά NYHA, το ΚΕ, η νεφρική ανεπάρκεια, ο ΣΔ, η αναιμία και τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων έχουν βρει εφαρμογή στην κλινική πράξη, βοηθώντας στην καθοδήγηση της θεραπείας και στη χάραξη θεραπευτικής στρατηγικής^{64,65}.

Αντιμετώπιση

Οι στόχοι των θεραπευτικών παρεμβάσεων στην ΚΑ έχουν τρεις κατευθύνσεις:

- τη βελτίωση της πρόγνωσης με τη μείωση της θνησιμότητας,
- τη μείωση της νοσηρότητας με την ανακούφιση των συμπτωμάτων, τη βελτίωση της ποιότητας ζωής, τη μείωση των νοσηλειών και την αύξηση της λειτουργικής ικανότητας και
- την πρόληψη με την αποφυγή ή/και αναστολή της εξέλιξης της μυοκαρδιακής βλάβης, την αναστροφή της αναδιαμόρφωσης και την πρόληψη της υποτροπής των συμπτωμάτων και των επανεισαγωγών.

Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για την αντιμετώπιση των ασθενών με χρόνια ΚΑμΚΕ προτείνεται ο αλγόριθμος του **Σχήματος 2** ².

Φαρμακευτική θεραπεία

Τρεις ομάδες νευροορμονικών ανταγωνιστών, οι αναστολείς του ΣΡΑ (αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης [αΜΕΑ] και αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης [ΑΥΑ]), οι αναστολείς του ΣΝΣ (β-αποκλειστές [ΒΒ]) και οι αναστολείς αλατοκορτικοειδών/αλδοστερόνης (ΑΑ), έχουν αποδείξει σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες να είναι αποτελεσματικές στην τροποποίηση της εξέλιξης του συνδρόμου της ΚΑ σε ασθενείς με ΚΑμΚΕ.

Οι αναστολείς του ΣΡΑ βελτιώνουν τη λειτουργικότητα της ΑΚ, την ποιότητα ζωής, μειώνουν τις νοσηλείες και την επιδείνωση της ΚΑ και αυξάνουν την επιβίωση σύμφωνα με τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (CONSENSUS, SOLVD-treatment, SAVE, PEP-CHF για τους αΜΕΑ⁶⁶⁻⁶⁸/ELITE, RESOLVD, Val-HeFT, CHARM, VALIANT για τους ΑΥΑ⁶⁹⁻⁷¹). Αντίστοιχα, οι ΒΒ βελτιώνουν την λειτουργικότητα της ΑΚ και την ποιότητα ζωής, μειώνουν τις νοσηλείες για ΚΑ και αυξάνουν την επιβίωση (CIBIS-II, COPERNICUS, MERIT-HF⁷²⁻⁷⁴). Η προσθήκη ΑΑ μειώνει τις νοσηλείες λόγω επιδείνωσης της ΚΑ και αυξάνει την επιβίωση, με την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα καλίου μπορούν να παρακολουθηθούν στενά (RALES, EPHEBUS, EMPHASIS-HF)⁷⁵⁻⁷⁷.

Πίνακας 7. Συστάσεις για τη χρήση CRT-P/-D σε ασθενείς με ΚΑ (προσαρμοσμένο από *European Heart Journal* 2012;33;1787-1847)

Ασθενείς με ΚΑ και φλεβοκομβικό ρυθμό, τάξη NYHA III ή περπατητική IV και επίμονα μειωμένο ΚΕΑΚ παρά την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή

Σύσταση	Ένδειξη	Μελέτες
Μορφολογία QRS με LBBB CRT-P/CRT-D συνιστάται σε ασθενείς με $QRS \geq 120$ ms και $ΚΕΑΚ \leq 35\%$, με προσδόκιμο επιβίωσης σε καλή λειτουργική κατάσταση >1 έτος, για μείωση του κινδύνου νοσηλείων για ΚΑ και πρόωρου θανάτου	I A	COMPANION <i>N Engl J Med</i> 2004;350:2140-2150
Μορφολογία QRS χωρίς LBBB CRT-P/CRT-D θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με $QRS \geq 150$ ms (ανεξαρτήτως μορφολογίας) και $ΚΕΑΚ \leq 35\%$, με προσδόκιμο επιβίωσης σε καλή λειτουργική κατάσταση >1 έτος, για μείωση του κινδύνου νοσηλείων για ΚΑ και πρόωρου θανάτου	IIa A	CARE-HF <i>N Engl J Med</i> 2005;352:1539-1549
Ασθενείς με ΚΑ και φλεβοκομβικό ρυθμό, τάξη NYHA II και επίμονα μειωμένο ΚΕΑΚ παρά την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή		
Σύσταση	Ένδειξη	Μελέτες
Μορφολογία QRS με LBBB CRT-P (κατά προτίμηση CRT-D) συνιστάται σε ασθενείς με $QRS \geq 130$ ms και $ΚΕΑΚ \leq 30\%$, με προσδόκιμο επιβίωσης σε καλή λειτουργική κατάσταση >1 έτος, για μείωση του κινδύνου νοσηλείων για ΚΑ και πρόωρου θανάτου	I A	MADIT-CRT <i>N Engl J Med</i> 2009;361:1329-1338
Μορφολογία QRS χωρίς LBBB CRT-P (κατά προτίμηση CRT-D) θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με $QRS \geq 150$ ms (ανεξαρτήτως μορφολογίας) και $ΚΕΑΚ \leq 30\%$, με προσδόκιμο επιβίωσης σε καλή λειτουργική κατάσταση >1 έτος, για μείωση του κινδύνου νοσηλείων για ΚΑ και πρόωρου θανάτου	IIa A	RAFT <i>N Engl J Med</i> 2010;363:2385-2395
Σημείωση: CRT-P: αμφικοιλιακός βηματοδότης, CRT-D: αμφικοιλιακός βηματοδότης - απινιδωτής, ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, ΚΕΑΚ: κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, LBBB: αποκλεισμός αριστερού σκέλους		

Άλλα φάρμακα που έχουν ένδειξη στην ΚΑ είναι τα διουρητικά όπως διουρητικά της αγκύλης, θειαζιδικά ή καλιοσυντηρητικά διουρητικά^{2,78,79}, ο συνδυασμός υδραλαζίνης - δινιτρικού ισοσορβίτη (H-ISDN) (V-HeFT-I & II, A-HeFT⁸⁰⁻⁸³), η ιβαμπραδίνη (αναστολέας του I_f ρεύματος στον φλεβόκομβο), που έχει λάβει ένδειξη για μείωση των νοσηλείων σε ειδικές ομάδες ασθενών (SHIFT, BEAUTIFUL^{84,85}) και τέλος, η δακτυλίτιδα που κατά το παρελθόν αποτελούσε από τα πιο χρησιμοποιούμενα φάρμακα στην ΚΑ, ενώ στις μέρες μας οι ενδείξεις της έχουν περιοριστεί. Σύμφωνα με τη μελέτη DIG, η δακτυλίτιδα δεν μείωσε τη θνησιμότητα αλλά μείωσε τις εισαγωγές για επιδείνωση της ΚΑ και βελτίωσε τα συμπτώματα⁸⁶.

Επεμβατική θεραπεία

Σημαντική θέση στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΚΑμΚΕ κατέχει και η μη χειρουργική επεμβατική θεραπεία, με τη χρήση συσκευών αμφικοιλιακής καρδιακής βηματοδότησης (CRT) για τη θεραπεία του καρδιακού δυσσυγχρονισμού και εμφυτεύσιμων ενδοκαρδιακών απινιδωτών (ICD) για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Στον **πίνακα 7** αναφέρονται οι συστάσεις για την χρήση CRT-P/-D σε ασθενείς με ΚΑ καθώς και οι μελέτες στις οποίες στηρίχθηκαν ².

Χειρουργική θεραπεία της ΚΑ

Οι χειρουργικές θεραπευτικές επιλογές της καρδιακής ανεπάρκειας (**Πίνακας 9**) περιλαμβάνουν τη μεταμόσχευση καρδιάς (ή η μεταμόσχευση καρδιάς και πνευμόνων), τη μη μεταμοσχευτική χειρουργική θεραπεία και την προσωρινή ή μακροχρόνια μηχανική υποβοήθηση της κυκλοφορίας.

Πίνακας 9. Χειρουργική θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας

Μεταμόσχευση καρδιάς

- Τελικού σταδίου ΚΑ

Μηχανική υποβοήθηση της κυκλοφορίας (LVAD, BiVAD, ECMO, IABP, PCS)

- Γεφύρωση προς την απόφαση
- Γεφύρωση προς βελτίωση ώστε να καταστεί υποψήφιος για μεταμόσχευση
- Γεφύρωση προς μεταμόσχευση
- Γεφύρωση προς βελτίωση και ανάνηψη
- Τελική θεραπεία

Μη μεταμοσχευτική χειρουργική θεραπεία

- Επαναιμάτωση στεφανιαίων αρτηριών (αορτοστεφανιαία παράκαμψη/αγγειοπλαστική)
- Χειρουργική αορτικής βαλβίδας
- Χειρουργική μιτροειδούς βαλβίδας
- Ανευρυσματεκτομή ΑΚ
- Καρδιοπλαστική και μερική κοιλιοπλαστική (επέμβαση Batista)
- Περικαρδιεκτομή, μυεκτομή
- Κυτταρική θεραπεία σε συνδυασμό με υποβοήθηση
- Τεχνητή καρδιά

Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας

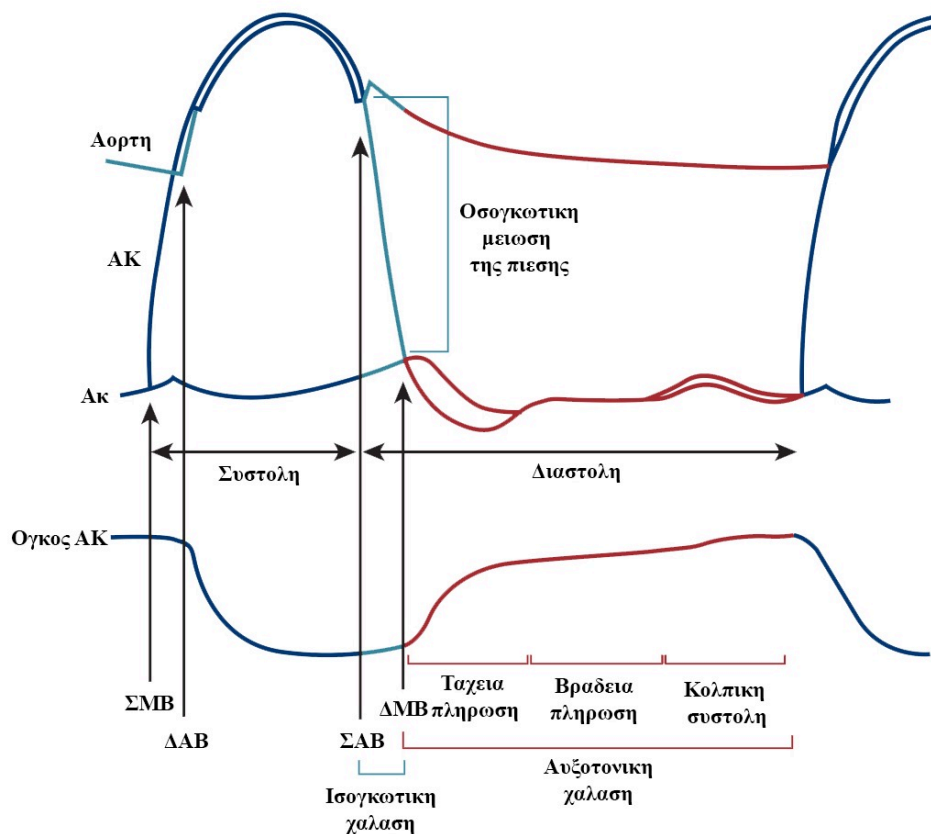
Όπως ήδη αναφέρθηκε, η ΚΑ διακρίνεται σε ΚΑ με μειωμένο και διατηρημένο ΚΕ της ΑΚ, με την τελευταία να ορίζεται ως το κλινικό σύνδρομο με συμπτώματα και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας, διατηρημένο ΚΕ και διαστολική δυσλειτουργία ². Επίσης, η διατήρηση του ΚΕ είναι ενδεικτική για το ότι διατηρείται η αιμοδυναμική απόδοση της ΑΚ, παρόλο που η συστολική απόδοση του μυοκαρδίου μπορεί να έχει επηρεαστεί σε σημαντικό βαθμό. Επιπλέον, η ΑΚ δεν είναι ικανή υπό φυσιολογικές διαστολικές πιέσεις να δεχτεί ικανοποιητικό όγκο αίματος κατά τη διαστολή ώστε να παρέχει ικανοποιητικό όγκο παλμού, γεγονός που οφείλεται σε διαταραχή της κοιλιακής χάλασης και/ή σε αύξηση της κοιλιακής ακαμψίας, με αποτέλεσμα να απαιτούνται υψηλότερες πιέσεις πλήρωσης σε ηρεμία. Οι αυξημένες πιέσεις πλήρωσης γίνονται ακόμη πιο υψηλές κατά την άσκηση, γεγονός που οδηγεί στην εκδήλωση συμπτωμάτων όπως δύσπνοια ⁸⁷.

Φυσιολογία της διαστολικής λειτουργίας

Πριν αναφερθούμε αναλυτικότερα στην παθοφυσιολογία της ΚΑδΚΕ αλλά και στη διαγνωστική προσέγγιση και αντιμετώπισή της, κρίνεται σκόπιμο να γίνει μια σύντομη αναφορά στη φυσιολογία της διαστολικής λειτουργίας.

Η διαστολική λειτουργία κατέχει ξεχωριστή θέση στην ολική καρδιακή λειτουργία, μιας και εξασφαλίζει επαρκείς πιέσεις πλήρωσης της ΑΚ, τόσο σε ηρεμία όσο και στην κόπωση, που είναι απαραίτητες για τη φάση της εξώθησης που ακολουθεί. Η φυσιολογική διαστολική περίοδος του καρδιακού κύκλου περιλαμβάνει τέσσερις λειτουργικές φάσεις, που διαφοροποιούνται με βάση τις μεταβολές όγκου και πίεσης της ΑΚ που συμβαίνουν σε καθεμία από αυτές, και αντιστοιχεί χρονικά στο 60% του καρδιακού κύκλου (**Σχήμα 3**) ⁸⁸.

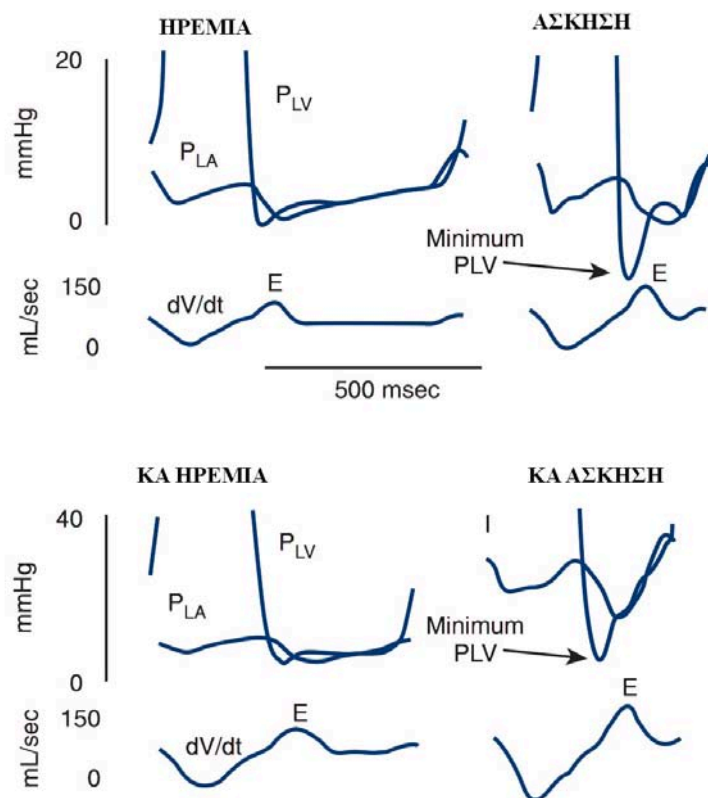
Πρώτη είναι η φάση της ισογκωτικής χάλασης, κατά την οποία παρατηρείται πτώση της



Σχήμα 3. Μεταβολές στους όγκους και στις πιέσεις των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. ΑΚ: αριστερή κοιλία, Ακ: αριστερός κόλπος, ΣΜΒ: σύγκληση μιτροειδούς βαλβίδας, ΔΑΒ: διάνοιξη αορτικής βαλβίδας, ΣΑΒ: σύγκληση αορτικής βαλβίδας, ΔΜΒ: διάνοιξη μιτροειδούς βαλβίδας (προσαρμοσμένο από *Diastology clinical approach to diastolic heart failure*. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008)

πίεσης εντός της ΑΚ χωρίς όμως μεταβολή του όγκου αυτής. Χρονικά αντιστοιχεί στο διάστημα από τη σύγκλειση της αορτικής μέχρι και την διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας. Πρόκειται για μια ενεργητική διαδικασία, που σε κυτταρικό επίπεδο χαρακτηρίζεται από την απομάκρυνση των ιόντων ασβεστίου, που είχαν εισέλθει στο σαρκόπλάσμα κατά την σύσπαση των σαρκομεριδίων, προς τον εξωκυττάριο χώρο με την ενεργοποίηση διαύλων ανταλλαγής νατρίου-ασβεστίου, και την επαναπρόσληψή τους από το σαρκοπλασματικό δίκτυο με την ενεργοποίηση της αντλίας ιόντων ασβεστίου του σαρκοπλασματικού δικτύου (SERCA2a). Η μείωση των επιπέδων ασβεστίου εντός του σαρκοπλάσματος οδηγεί στην αποσύζευξη των ινιδίων ακτίνης και μυοσίνης, με αποτέλεσμα τη σταδιακή μείωση της πίεσης εντός της ΑΚ (χάλαση) ⁸⁸⁻⁹¹.

Η πτώση της πίεσης της ΑΚ δημιουργεί κλίση πίεσης μεταξύ ΑΚ και αριστερού κόλπου (Ακ) γεγονός που οδηγεί σε διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας όταν η πίεση στην ΑΚ μειωθεί σε



Σχήμα 4. Αιμοδυναμικές επιδράσεις της άσκησης στις πιέσεις πλήρωσης. Μεταβολές της πιέσεις της ΑΚ (PLV), του Ακ (PLA) και του ρυθμού μεταβολής του όγκου της ΑΚ σε ηρεμία και στην άσκηση (dV/dt). Επάνω σχήμα: σε φυσιολογικούς ασθενείς κατά την άσκηση προκαλείται ελάχιστη μείωση της PLV χωρίς μεταβολή στην PLA που οδηγεί σε αύξηση της μέγιστης κλίσης πίεσης στη μιτροειδή και υψηλότερο μέγιστο ρυθμό πλήρωσης (E). Κάτω σχήμα: στην συμφορητική ΚΑ ο μέγιστος ρυθμός πλήρωσης (E) αυξάνεται κατά την άσκηση λόγω αυξημένης πρώιμης διαμιτροειδικής κλίσης πίεσης. Εντούτοις, η κλίση πίεσης αναπτύσσεται από την αύξηση της PLA και όχι από τη μείωση της PLV όπως συμβαίνει στα φυσιολογικά άτομα (προσαρμοσμένο από *Cir Res* 1992;70:9)

επίπεδα χαμηλότερα από εκείνα του Ακ και σηματοδοτεί την έναρξη της δεύτερης φάσης της διαστολής, την κοιλιακή πλήρωση⁸⁸. Η πλήρωση διακρίνεται σε δύο φάσεις: στην ταχεία πλήρωση και στη βραδεία πλήρωση. Κατά την αρχική φάση της ταχείας πλήρωσης μεγάλες ποσότητες αίματος, που αντιστοιχούν στο 80% περίπου του όγκου πλήρωσης της ΑΚ εισρέουν από τον Ακ στην ΑΚ, ενώ χρονικά καλύπτεται το $\frac{1}{3}$ περίπου της διαστολικής περιόδου. Η ταχεία πτώση της πίεσης και η συνοδός αποσυστροφή (untwisting) και ελαστική επαναφορά της ΑΚ δημιουργούν συνθήκες αναρρόφησης που ενισχύουν ακόμη περισσότερο την κλίση πίεσης ΑΚ-Ακ, και υποβοηθούν τη διαστολική πλήρωση της ΑΚ⁹².

Κατά την άσκηση σε φυσιολογικά άτομα, ο ρυθμός χάλασης αυξάνεται και οι αρχικές διαστολικές πιέσεις μειώνονται, επαυξάνοντας την ελαστική επαναφορά και τη διαστολική

Πίνακας 9. Διαστολικοί παράγοντες ΑΚ

Ενδογενείς	Εξωγενείς	Άλλοι παράγοντες
<p><i>Ενεργητικοί</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Χάλαση (βραδεία, ασύγχρονη, ατελής) • Διαστολική αναρρόφηση ή ελαστική επαναφορά <p><i>Παθητικοί</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ελαστικές ιδιότητες μυοκαρδίου - ενδοτικότητα • Πάχος τοιχώματος ΑΚ • Σύσταση τοιχώματος ΑΚ (ίνωση, αμυλοειδές, αιμοσιδηρίνη) 	<ul style="list-style-type: none"> • Περικαρδιακός περιορισμός • Κοιλιακή αλληλεπίδραση • Πίεση επαφής πνευμόνων - καρδιάς • Διάταση στεφανιαίου δικτύου 	<ul style="list-style-type: none"> • Πιέσεις πλήρωσης ΑΚ • Πλήρωση Ακ

αναρρόφηση, με αποτέλεσμα ταχύτερη πλήρωση παρά τη μειωμένη διάρκεια της περιόδου πλήρωσης που παρατηρείται σε αυξημένες καρδιακές συχνότητες (**Σχήμα 4**)^{87,88,93-95}.

Η φάση της βραδείας πλήρωσης ή διάστασης που ακολουθεί χαρακτηρίζεται από σταδιακή αύξηση των πιέσεων της ΑΚ, που τείνουν να εξισωθούν με εκείνες του Ακ προς το τέλος της φάσης αυτής, με αποτέλεσμα μείωση της ροής αίματος προς την κοιλία, ενώ η μιτροειδής βαλβίδα βρίσκεται σε ημιανοικτή θέση. Η τελευταία φάση της διαστολής - όψιμη πλήρωση - αντιστοιχεί στην κολπική συστολή, οπότε η πίεση του Ακ υπερβαίνει εκείνη της ΑΚ με αποτέλεσμα εισροή αίματος στην ΑΚ που αντιστοιχεί σε περίπου 20-30% του ολικού όγκου πλήρωσης της ΑΚ^{88,93,96}.

Η διαστολική λειτουργία είναι μια σύνθετη διεργασία που επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, ενδογενείς και εξωγενείς, που επιδρούν σε διαφορετικές φάσεις της διαστολικής περιόδου, που συχνά αλληλοκαλύπτονται ή αλληλοεπηρεάζονται, ώστε να καθίσταται δύσκολη η ακριβής και αξιόπιστη εκτίμησή τους (**Πίνακας 9**). Οι ενδογενείς παράγοντες αφορούν κυρίως τα χαρακτηριστικά της χάλασης, τις ελαστικές ιδιότητες του μυοκαρδίου όπως η ενδοτικότητα και τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά της ΑΚ, ενώ οι εξωγενείς αναφέρονται στις εξωτερικές δυνάμεις που περιορίζουν τη διατασιμότητα της ΑΚ (περικάρδιο, κοιλιακή αλληλεπίδραση, πνεύμονες)⁹⁷.

Ο ρυθμός και η έκταση της χάλασης επηρεάζονται από αρκετούς παράγοντες όπως το προφορτίο και το μεταφορτίο, τη διαστολική αναρρόφηση, τη στεφανιαία ροή (στυτικό φαινόμενο),

τις γλοιοελαστικές ιδιότητες του μυοκαρδίου, την ασύγχρονη συστολή αλλά και τη συστολική λειτουργία της ΑΚ, ενώ η διαταραχή της χάλασης αποτελεί την πρωιμότερη εκδήλωση διαστολικής δυσλειτουργίας^{88,97}.

Η ενδοτικότητα αφορά την παθητική ιδιότητα της ΑΚ, κατά την οποία για κάθε αύξηση του όγκου της κατά τη διαστολική πλήρωση προκαλείται και μια συγκεκριμένη αύξηση της πίεσης (dV/dP). Ουσιαστικά εκφράζει την ευκολία διάτασης της ΑΚ κατά τη διαστολική πλήρωση. Το αντίθετο της ενδοτικότητας αποτελεί η ελαστική ακαμψία (stiffness), που διακρίνεται στην κοιλοτική, που αφορά τις παθητικές ελαστικές ιδιότητες της κοιλότητας, και τη μυοκαρδιακή, που εκφράζει τα ενδογενή χαρακτηριστικά του μυοκαρδίου^{2,98}.

Μέχρι σήμερα δεν έχει αναδειχθεί κάποιος διαστολικός δείκτης που να καθορίζει από μόνος του και με ακρίβεια το σύνολο της διαστολής, ενώ οι διάφορες παράμετροι της διαστολικής λειτουργίας δεν δηλώνουν απαραίτητα τις ενδογενείς διαταραχές της διαστολής όπως τη χάλαση ή την ενδοτικότητα, αλλά μπορεί να προκύπτουν από μεταβολές των φυσιολογικών παραγόντων, όπως της καρδιακής συχνότητας και των συνθηκών φόρτισης, ή από μεταβολές που σχετίζονται με τα προγενέστερα στάδια του καρδιακού κύκλου, όπως το προφορτίο και η συστολική λειτουργία⁹⁸.

Επιδημιολογία

Δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι ο επιπολασμός της ΚΑδΚΕ μεταξύ των ασθενών με ΚΑ κυμαίνεται από 40% μέχρι 71%, με μέσο όρο περίπου 54%⁹⁹⁻¹⁰⁴. Η διακύμανση αυτή οφείλεται στις δυσκολίες που υπάρχουν για την ακριβή διάγνωση της ΚΑδΚΕ, στην έλλειψη τυποποιημένων διαγνωστικών κριτηρίων και στην υψηλή πιθανότητα λανθασμένης διάγνωσης σε ηλικιωμένους, παχύσαρκους ή σε άτομα με χαμηλά επίπεδα σωματικής κατάστασης^{100,103,105-108}.

Συγκεκριμένα, στη μελέτη της επαρχία Olmstead στη Μινεσότα ο επιπολασμός της ΚΑδΚΕ ήταν κατά μέσο όρο 43% σε σύνολο 6.076 ασθενών που νοσηλεύτηκαν με ΚΑ και αυξήθηκε από 38% στο 54% σε μια περίοδο παρακολούθησης 15 ετών, ενώ στη μελέτη CHART-2 που αφορούσε

κατοίκους της περιοχής Tohoku στην Ιαπωνία ο επιπολασμός της ΚΑδΚΕ ήταν 65.2% σε σύνολο 4.735 ασθενών με ΚΑ ^{107,109}.

Επίσης, η ΚΑδΚΕ εμφανίζει μεγαλύτερη επίπτωση στους ηλικιωμένους και παχύσαρκους ασθενείς καθώς και στις γυναίκες και οι ασθενείς με ΚΑδΚΕ εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση ΑΥ (70-88%), ΣΔ (17-46%), κολπικής μαρμαρυγής (30-37%), ΣΝ (37-42%), δυσλιπιδαιμίας (16-77%) και πνευμονικής υπέρτασης (83%) ^{37,102,104,107,108,110,111}.

Σε μελέτες που αφορούν ασθενείς τόσο με ΚΑδΚΕ όσο και με ΚΑμΚΕ, οι ασθενείς με ΚΑδΚΕ σταθερά είναι μεγαλύτερης ηλικίας, πιο συχνά γυναίκες, κυρίως υπερτασικοί και με μεγαλύτερο επιπολασμό κολπικής μαρμαρυγής αλλά μικρότερο επιπολασμό στεφανιαίας νόσου σε σχέση με εκείνους με ΚΑμΚΕ. Επίσης μη καρδιαγγειακές συννοσηρότητες όπως νεφρική ανεπάρκεια, χρόνια αναπνευστική νόσος, αναιμία, καρκίνος, ηπατική νόσος και θυρεοειδοπάθεια απαντώνται πιο συχνά σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ ^{107,112,113}.

Αιτιολογία - Παθοφυσιολογία

Η υπερτασική καρδιοπάθεια φαίνεται να ευθύνεται για τις περισσότερες περιπτώσεις ΚΑδΚΕ ενώ η παχυσαρκία, η ΣΝ, ο ΣΔ και οι χρόνιες πνευμονικές νόσοι αποτελούν τεκμηριωμένους αιτιολογικούς παράγοντες για την εκδήλωση του συνδρόμου. Στη διαφορική διάγνωση συμπεριλαμβάνονται οι μυοκαρδιοπάθειες (υπερτροφική, περιοριστική), οι βαλβιδοπάθειες και η συμπιεστική περικαρδίτιδα, που επίσης μπορεί να εκδηλωθούν με κλινική εικόνα και ευρήματα παρόμοια με εκείνα του συνδρόμου της ΚΑδΚΕ (**Πίνακας 10**) ¹¹⁴.

Από παθοφυσιολογικής άποψης, ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου και κύρια αιτία για την εκδήλωση διαστολικής δυσλειτουργίας και ΚΑδΚΕ είναι η χρόνια υπερφόρτιση πίεσης, όπως συμβαίνει στην ΑΥ, που όπως ήδη αναφέρθηκε η επίπτωσή της στους ασθενείς με ΚΑδΚΕ προσεγγίζει το 90% ^{79,115}. Κατά την εξέλιξη της υπερτασικής καρδιοπάθειας μία πλειάδα δομικών και λειτουργικών διαταραχών λαμβάνει χώρα, όπως η υπερτροφία της ΑΚ (ΥΑΚ), η μυοκαρδιακή ίνωση, η ισχαιμία, η δυσλειτουργία του μυοκαρδιακού κυττάρου και του ενδοθηλίου, η φλεγμονή

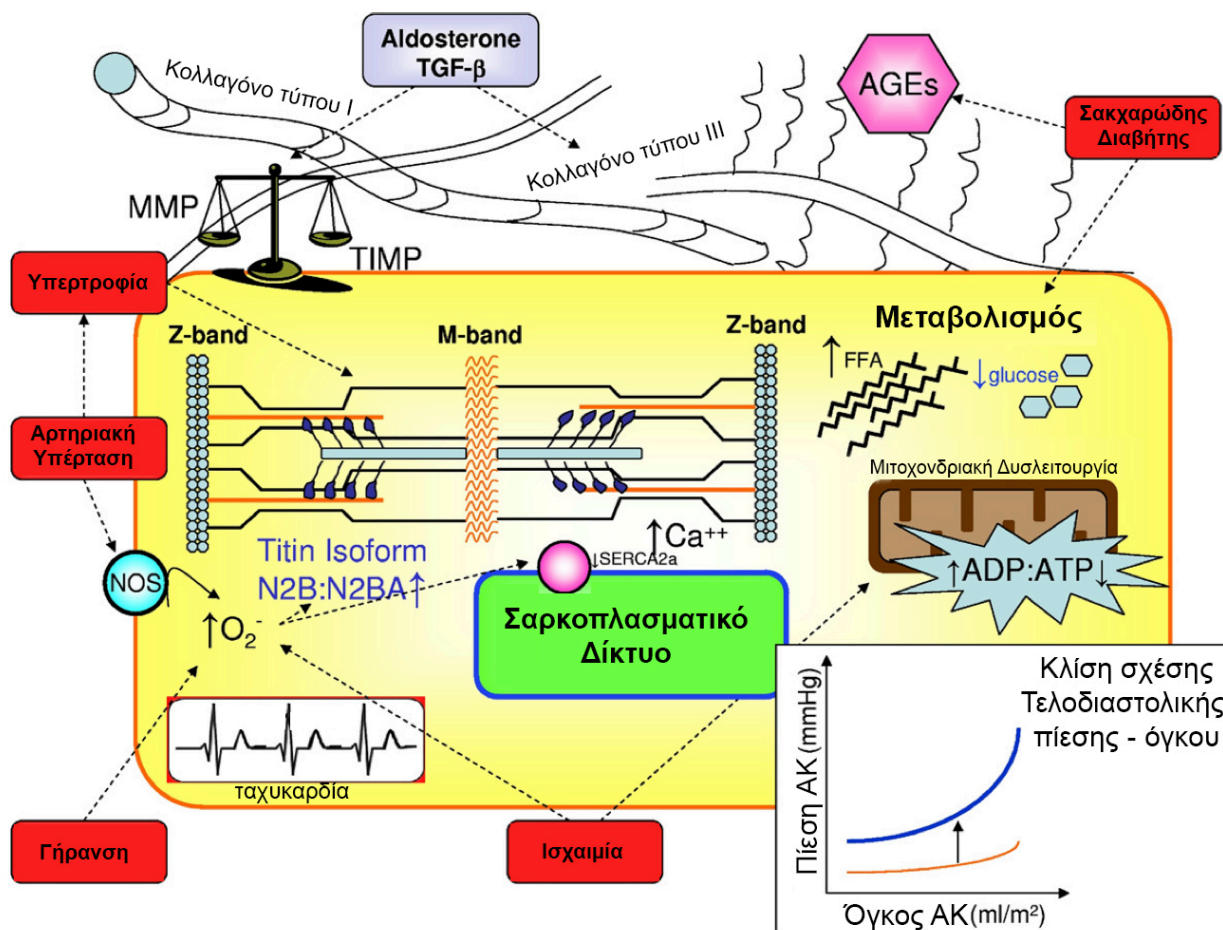
Πίνακας 10. Διαφορική διάγνωση ΚΑδΚΕ (προσαρμοσμένος από *Circulation* 2009;119:e391-479)

- Μύξωμα κόλπων
 - Χρόνια πνευμονοπάθεια με δεξιά ΚΑ
 - Διαστολική δυσλειτουργία αγνώστου αιτιολογίας
 - Σποραδική ή αναστρέψιμη συστολική δυσλειτουργία της ΑΚ
 - Λανθασμένη διάγνωση ΚΑ
 - Λανθασμένη εκτίμηση του ΚΕΑΚ
 - Παχυσαρκία
 - Συμπιεστική περικαρδίτιδα
 - Πρωτοπαθής βαλβιδοπάθεια
 - Πνευμονική υπέρταση σχετιζόμενη με πνευμονική αγγειακή νόσο
 - Περιοριστικές μυοκαρδιοπάθειες (αμυλοείδωση, σαρκοείδωση, αιμοχρωμάτωση)
 - Σοβαρού βαθμού αρτηριακή υπέρταση
 - Μυοκαρδιακή ισχαιμία
-

Σημείωση: ΚΑδΚΕ: Καρδιακή Ανεπάρκεια με διατηρημένο Κλάσμα Εξώθησης - ΚΑ: Καρδιακή Ανεπάρκεια - ΚΕΑΚ: Κλάσμα Εξώθησης Αριστερής Κοιλίας - ΑΚ: Αριστερή Κοιλία

και η αυξημένη αρτηριακή σκληρία. Όλες αυτές οι διαταραχές επηρεάζουν τη διαστολική λειτουργία και σχετίζονται με τον περιορισμό της χάλασης λόγω αυξημένης ακαμψίας της ΑΚ (Σχήμα 5)^{79,115-117}.

Η ακαμψία της ΑΚ εκτιμάται με τη μελέτη της καμπύλης πίεσης-όγκου κατά τη διαστολή. Στους ασθενείς με ΚΑδΚΕ η καμπύλη είναι μετατοπισμένη επάνω και αριστερά, έτσι ώστε ακόμη και μικρή αύξηση στον όγκο να έχει ως αποτέλεσμα μεγάλη αύξηση της πίεσης της ΑΚ, γεγονός που χαρακτηρίζει τη μειωμένη ενδοτικότητα του κοιλιακού τοιχώματος. Ο παραπάνω μηχανισμός ενοχοποιείται για την εμφάνιση δύσπνοιας στην προσπάθεια, καθώς η πίεση ενσφηνώσεως των τριχοειδών αυξάνεται ταχύτατα με την προσπάθεια στους ασθενείς με ΚΑδΚΕ^{79,89,118}. Φυσικά, στη μειωμένη ενδοτικότητα συνεισφέρουν οι μεταβολές στη σύσταση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και οι μεταβολές στην έκφραση των πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού. Σημαντικό ρόλο σε αυτές τις μεταβολές και στη δομική αναδιαμόρφωση της ΑΚ έχουν τόσο η ίνωση όσο και η φλεγμονή^{25,36,119-121}.



Σχήμα 5. Παθογενετικοί μηχανισμοί της διαστολικής δυσλειτουργίας. Η διαστολική δυσλειτουργία εκδηλώνεται ως μεταβολή της σχέσης τελοδιαστολικής πίεσης-όγκου όπως απεικονίζεται στο γράφημα του σχήματος. Για μια δεδομένη αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου στους ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία αναπτύσσεται μια μεγαλύτερη αύξηση της πίεσης (μπλε γραμμή) σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα (κόκκινη γραμμή). Στους μηχανισμούς που προκαλούν διαστολική δυσλειτουργία συμπεριλαμβάνεται η διαταραχή της ενεργητικής χάλασης, λόγω διαταραχής στην αντλία μεταφοράς ιόντων ασβεστίου του σαρκοπλασματικού δικτύου (SERCA2a) που οδηγεί σε αυξημένη συγκέντρωση ασβεστίου στην διαστολή. Επίσης, μπορεί να οφείλεται και σε μεταβολική διαταραχή των μιτοχονδρίων είτε λόγω οξέων καταστάσεων όπως ισχαιμία, είτε λόγω χρόνιων διαταραχών όπως ο διαβήτης με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA). Η διαταραχή στην ενεργητική χάλαση μπορεί επίσης να οφείλεται και στις μεταβολές του κυτταροσκελετού όπως σύνθεση διαφορετικών πιο άκαμπτων ισομορφών τιτίνης. Επιπλέον, μεταβολές στη θεμέλια ουσία λόγω αυξημένης δραστηριότητας των μεταλλοπρωτεϊνών (MMP) και των ιστικών αναστολέων τους (TIMP) έχουν ως αποτέλεσμα την επικράτηση του τύπου III έναντι του τύπου I κολλαγόνου αυξάνοντας την ακαμψία και διαταράσσοντας τις φυσιολογικές συζεύξεις. Τα παραπάνω επιβαρύνονται από τα προϊόντα γλυκοζυλίωσης του διαβήτη (AGEs) ή από τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης και μεταμορφωτικού αυξητικού παράγοντα β (TGF-β) λόγω μυοκαρδιακού στρες. Παράλληλα, διάφοροι παράγοντες κινδύνου συμμετέχουν στη διαδικασία όπως η υπέρταση, με την προκαλούμενη υπερτροφία αλλά και την ενεργοποίηση της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου που προκαλεί αύξηση της παραγωγής ελεύθερων ριζών. Η υπερτροφία, η γήρανση, η ισχαιμία, η ταχυκαρδία και ο διαβήτης έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες κινδύνου που συμμετέχουν σε διάφορα στάδια στις παραπάνω διαδικασίες. (Προσαρμοσμένο από *Can J Cardiol* 2011;27(3):302-10)

Ο ρόλος της φλεγμονής και της ίνωσης

Η χρόνια υπερφόρτιση πίεσης επηρεάζει τους προ-φλεγμονώδεις μηχανισμούς και ενεργοποιεί τα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα, τα οποία διηθούν και συσσωρεύονται στο μυοκάρδιο και διαφοροποιούνται σε μακροφάγα, προκαλώντας έτσι την έναρξη της φλεγμονώδους αντίδρασης. Η διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα διευκολύνεται και από την έκκριση χημειοτακτικών παραγόντων όπως η χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 των μονοκυττάρων (MCP-1), που εκκρίνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα καθηλωμένα στους ιστούς μακροφάγα ¹²⁰. Επίσης, διευκολύνεται και από την έκφραση μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα (διακυττάριο μόριο προσκόλλησης-1 - ICAM-1 και μόριο προσκόλλησης αγγειακού ενδοθηλίου-1 - VCAM-1) και στα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα (σελεκτίνες και ιντεγκρίνες), καθώς και από την έκφραση τροποποιητικών ενζύμων της θεμέλιας ουσίας και των αναστολέων τους (μείωση της έκφρασης και της δραστηριότητας των μεταλλοπρωτεϊνών - MMP και αύξηση της έκφρασης των ιστικών αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνών - TIMP) και τη συσσώρευση ενεργοποιημένων φλεγμονωδών κυττάρων στο μυοκάρδιο, όπως τα μονοκύτταρα ¹²⁰⁻¹²³.

Τα φλεγμονώδη κύτταρα εκκρίνουν διαμεσολαβητές της φλεγμονής όπως την MCP-1 και τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων άλφα (TNF-α), καθώς και ενεργοποιητές της ίνωσης, όπως τον μεταπλαστικό αυξητικό παράγοντα βήτα (TGF-β), παράγοντες που συντηρούν και ενισχύουν ακόμη περισσότερο τη φλεγμονώδη και ινωτική διαδικασία ^{36,124}. Παράλληλα με τη φλεγμονή και την ίνωση και ως αποτέλεσμα αυτών παρατηρείται μια ενεργοποίηση διαφόρων κυτοκινών και νευροορμονικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου και του ΣΡΑΑ, των κατεχολαμινών και της ενδοθηλίνης. Επιπλέον, διαταράσσεται η βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου, καθώς και η ενδοκυτταρική σηματοδότηση μέσω της καρδιακής κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP) και της πρωτεϊνικής κινάσης G (PKG) **(Σχήμα 6)** ^{28,57,124,125}.

Τα παραπάνω συμβάλουν στη δομική και μηχανική αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου, κυρίως λόγω της υπέρμετρης εναπόθεσης πρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας όπως το κολλαγόνο



Σχήμα 6. Συννοσηρότητες και μηχανισμοί της ίνωσης και της φλεγμονής στην παθογένεση της ΚΑΔΚΑ (Προσαρμοσμένο από Herz 2012;37(8):875-9)

στον διάμεσο χώρο. Το μυοκάρδιο απαντά στη μηχανική καταπόνηση με αντιδραστική υπερτροφία και με αύξηση της διαμέτρου του μυοκαρδιακού κυττάρου, της μυοϊνιδιακής πυκνότητας και της παθητικής τάσης στο μυοκαρδιακό κύτταρο. Στο υπερτροφικό μυοκάρδιο η σημαντική κοιλιακή παραμόρφωση αποτρέπεται από την αντιδραστική ίνωση, που σκοπό έχει να διανείμει την προκαλούμενη από τα υπερτροφικά μυοκύτταρα δύναμη σε ολόκληρη την κοιλία όσο πιο αποτελεσματικά γίνεται. Εντούτοις, η παρατεταμένη έκθεση σε αυτές τις αντιρροπιστικές δυνάμεις προκαλεί υπερφόρτιση στο μυοκάρδιο προκαλώντας σοβαρή μυοκαρδιακή ακαμψία (stiffness) και διαταραχή της συσταλτικότητας των μυοκαρδιακών κυττάρων ^{79,89}.

Ο ρόλος της μυοκαρδιακής ισχαιμίας

Η μυοκαρδιακή ισχαιμία κατέχει σημαντική θέση στη διαστολική δυσλειτουργία. Σύμφωνα με μελέτες σε υπερτασικούς ασθενείς, ακόμη και χωρίς να διαπιστώνονται αγγειογραφικά στοιχεία

βλάβης των στεφανιαίων αγγείων, ενώ σε κατάσταση ηρεμίας η στεφανιαία ροή ήταν φυσιολογική ή ελαφρώς ελαττωμένη, η στεφανιαία εφεδρεία ροής (CFR), όπως εκτιμάται μετά από πρόκληση υπεραιμίας με έγχυση διπυριδαμόλης, ήταν πάντοτε ελαττωμένη. Αυτό πιστεύεται ότι μπορεί να οφείλεται στη σύσπαση των στεφανιαίων αρτηριολίων, στη δυσλειτουργία της ενδοθηλιοεξαρτώμενης διαστολής και στη δυσανάλογη σχέση μεταξύ αιματικής παροχής και μάζας της ΑΚ ¹²⁶⁻¹²⁸.

Η ισχαιμία διαταράσσει τη λειτουργία της SERCA2a, μιας και είναι εξαρτώμενη από την ενέργεια με τη μορφή τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), προκαλώντας έτσι διαταραχή της χάλασης και αύξηση της κοιλιακής ακαμψίας. Κατά την οξεία ισχαιμία λαμβάνουν χώρα ταχείες μεταβολές της κοιλιακής χάλασης, οίδημα μυοκαρδιακών κυττάρων και ενεργοποιούνται μηχανισμοί φλεγμονής και ίνωσης, που όταν συνδυάζονται με μυοκαρδιακή υπερτροφία και μεταβολικές διαταραχές, διαταράσσουν ακόμη περισσότερο τη διαστολική λειτουργία και οδηγούν στην εκδήλωση συμπτωμάτων και σημείων ΚΑ. Αλλά και η χρόνια ισχαιμία σχετίζεται με διαταραχές στη διαστολική λειτουργία, που οφείλονται στην ίνωση και το σχηματισμό ουλής, ως δυσπροσαρμοστική απάντηση του μυοκαρδίου στη μυοκαρδιακή βλάβη που προκαλεί η ισχαιμία. Δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί αν η θεραπεία της ισχαιμίας και η αποκατάσταση της αιματικής ροής μπορεί να αναστρέψει αυτές τις μεταβολές στη διαστολική λειτουργία που προκαλούνται από την ισχαιμία ¹²⁶.

Διαταραχές των μυοκαρδιακών κυττάρων

Οι διαταραχές στην ομοιόσταση του ασβεστίου, που περιλαμβάνουν τις διαταραχές των διαύλων που σχετίζονται με την απομάκρυνση των ιόντων ασβεστίου από το σαρκόπλασμα, όπως η αντλία νατρίου-ασβεστίου, τη μείωση των επιπέδων της SERCA2a και τις διαταραχές των πρωτεϊνών που τροποποιούν τη λειτουργικότητα της SERCA2a, όπως είναι η φωσφολαμβάνη, επηρεάζουν δυσμενώς τόσο τη χάλαση όσο και την κοιλιακή πλήρωση ^{36,129}. Συγκεκριμένα, η λειτουργία της SERCA2a είναι καθοριστική για τη φυσιολογία της διαστολικής χάλασης, μιας και

μελέτες σε ποντικούς έδειξαν ότι μεταλλάξεις στο γονίδιο της SERCA2a που οδηγούν σε δυσλειτουργία της αντλίας παρουσιάζουν παρατεταμένη χάλαση, ενώ επιτάχυνση της χάλασης παρατηρείται σε μεταλλάξεις με υπερέκφραση της αντλίας ¹²⁹.

Επίσης, η λειτουργία της SERCA2a φυσιολογικά ελέγχεται από τη φωσφορυλίωσή της από έναν αναστολέα, την φωσφολαμβάνη. Συνεπώς σε καταστάσεις που παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα φωσφολαμβάνης, όπως σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (π.χ. παχυσαρκία, ισχαιμία, υπέρταση, ηλικία), σε υπερτροφία της ΑΚ (π.χ. υπέρταση) ή σε καταστάσεις με αυξημένη καρδιακή συχνότητα (π.χ. κολπική μαρμαρυγή), προκαλείται μια ενδοκυττάρια αύξηση της συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου, με αποτέλεσμα διαταραχή στην χάλαση και διαστολική δυσλειτουργία ^{95,124,129}. Τα επίπεδα της SERCA2a παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη όχι μόνο διαστολικής αλλά και συστολικής δυσλειτουργίας στην ΚΑ, ενώ φαίνεται να μειώνονται με την πάροδο της ηλικίας και εκεί ίσως αποδίδεται και η διαταραχή στη χάλαση που παρατηρείται σε ηλικιωμένα άτομα χωρίς ΚΑ ⁹⁵.

Επιπλέον, η διαστολική δυσλειτουργία που παρατηρείται στην υπέρταση, με ή και χωρίς υπερτροφία της ΑΚ, οφείλεται σε διαταραχή της μυοκαρδιακής δομής, που χαρακτηρίζεται από δυσσυγχρονισμό μεταξύ κυτταρικών και εξωκυττάρων-διάμεσων στοιχείων. Λόγω των δομικών διαταραχών προκαλούνται μεταβολές στην ενεργητική χάλαση της κοιλίας και/ή διαταραχές στη διαστολική ενδοτικότητα της, με αποτέλεσμα καθυστερημένη χάλαση της ΑΚ, μειωμένη διατασιμότητα και αυξημένη κοιλιακή ακαμψία ¹³⁰.

Παράλληλα, μεταβολές στις ισομ ορφές των νημ ατίων του κυτταροσκελετού του μυοκαρδιακού κυττάρου, επηρεάζουν σημαντικά την κοιλιακή ακαμψία. Στο μυοκάρδιο ασθενών με ΚΑδΚΕ παρατηρείται μια μεταβολή στην πρωτεΐνη τιτίνη των μεγάλων παχιών νηματίων. Η τιτίνη είναι μια πρωτεΐνη υπεύθυνη για την αγκίστρωση των παχιών νηματίων στους δίσκους Z του σαρκομερίου και υφίσταται το μεγαλύτερο μέρος της διαστολικής πίεσης που ασκείται στο μυοϊνίδιο. Μεταβολές στην αναλογία των ισομορφών τιτίνης, δηλαδή μεταξύ της N2B, της μικρής

και άκαμπτης ισομορφής και της N2BA, της συζευγμένης, μεγάλης και ευένδοτης ισομορφής της, έχουν δείξει να συσχετίζονται με τη διαστολική λειτουργία και την ακαμψία της ΑΚ ¹³¹. Επιπλέον, σε μελέτη σε ποντίκια, η διαγραφή ενός εξονίου της N2B που έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της ελαστικότητας της τιτίνης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του μεγέθους της καρδιάς και διαστολική δυσλειτουργία με διατηρημένη τη συστολική λειτουργία, ενώ μια κλινική μελέτη έδειξε μικρότερη αναλογία N2BA:N2B στο μυοκάρδιο ασθενών με ΚΑδΚΕ σε σχέση με του ασθενείς με ΚΑμΚΕ ^{95,132}. Τέλος, η φωσφορυλίωση της τιτίνης μέσω των οδών του οξειδίου του αζώτου και της πρωτεϊνική κινάσης G έχει φανεί να μειώνει την ακαμψία της τιτίνης και να βελτιώνει τη διαστολική λειτουργία ¹²⁵.

Κατακράτηση υγρών και διαστολική δυσλειτουργία

Από επιδημιολογικές μελέτες είναι γνωστό ότι καταστάσεις που σχετίζονται με υπερφόρτιση όγκου, όπως αναιμία, νεφρική ανεπάρκεια, παχυσαρκία, είναι συχνές σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ. Στην παθοφυσιολογία της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας δύο κύριοι τύποι περιγράφονται. Στον πρώτο τύπο παρατηρείται μια προοδευτική κατακράτηση υγρών που συνοδεύεται από προοδευτική επιδείνωση των συμπτωμάτων. Ο δεύτερος τύπος χαρακτηρίζεται κυρίως από αυξημένη αρτηριακή πίεση και αναντιστοιχία του μεταφορτίου, μείωση της συσταλτικότητας (αν και το ΚΕ διατηρείται φυσιολογικό) και ανεπάρκεια της διαστολικής λειτουργίας, αποτελώντας τον πιο κοινό τύπο στους ασθενείς με ΚΑδΚΕ όπως παρατηρήθηκε στην καταγραφή AHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) ¹³³.

Και τούτο, διότι οι ασθενείς με ΚΑδΚΕ, λόγω της κοιλιακής ακαμψίας και της αρτηριακής σκληρίας σε συνδυασμό με τη μετατόπιση της καμπύλης διαστολικής πίεσης-όγκου προς τα πάνω και έξω, παρουσιάζουν αυξημένη ευαισθησία στις μεταβολές τόσο του προφορτίου όσο και του μεταφορτίου. Αυτό σημαίνει ότι ακόμη και μικρή αύξηση του προφορτίου προκαλεί σημαντική αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης της ΑΚ και/ή αντίστοιχα η αύξηση του μεταφορτίου, όπως σε υπερτασική κρίση, προκαλεί σημαντική αναντιστοιχία μεταφορτίου και σημαντική επιβράδυνση

της χάλασης της ΑΚ, που έχει ως αποτέλεσμα τη μετάδοση των αυξημένων ενδοκαρδιακών πιέσεων στις πνευμονικές φλέβες και στους πνεύμονες, οδηγώντας, τελικά, σε πνευμονικό οίδημα¹²⁶.

Η γραμμή που διαχωρίζει την ασυμπτωματική διαστολική δυσλειτουργία από την κλινική εκδήλωση ΚΑ είναι λεπτή και ορίζεται από την παρουσία συμπτωμάτων συμφορητικής ΚΑ, κυρίως δύσπνοιας λόγω πνευμονικής συμφόρησης και πνευμονικού οιδήματος¹²⁶.

Στον **Πίνακα 11** παρουσιάζονται συνοπτικά οι παθογενετικοί μηχανισμοί και οι αντίστοιχες αιμοδυναμικές και κλινικές επιπτώσεις τους.

Κλινική εκδήλωση - Διάγνωση

Το 2007 η ESC δημοσίευσε τα αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια για την ΚΑδΚΕ. Σύμφωνα με αυτά τρεις είναι οι προαπαιτούμενες συνθήκες για τη διάγνωση της ΚΑδΚΕ:

- 1. Συμπτώματα και σημεία ΚΑ*
- 2. Φυσιολογική ή ήπια επηρεασμένη συστολική λειτουργία*
- 3. Ενδείξεις διαστολικής δυσλειτουργίας.*

Στα συμπτώματα και σημεία ΚΑ (**Πίνακας 12**) συμπεριλαμβάνονται δύσπνοια προσπάθειας, εύκολη κόπωση, εξάντληση, πνευμονικό οίδημα, οιδήματα σφυρών, ηπατομεγαλία. Στην ΚΑδΚΕ η δύσπνοια είναι συχνά το πρωιμότερο σύμπτωμα λόγω της πνευμονικής συμφόρησης, αλλά συχνά είναι δύσκολο να ερμηνευτεί σε ηλικιωμένους ή παχύσαρκους ασθενείς ή ασθενείς με συνοδά νοσήματα όπως αναιμία, χρόνια πνευμονική νόσο, που αποτελούν και μεγάλη μερίδα των ασθενών με ΚΑδΚΕ.

Αντικειμενικά ευρήματα μειωμένης ανοχής στην κόπωση μπορούν να αναπαραχθούν με καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης ή με δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών. Τιμές $VO_{2max} < 25$ mL/kg/min και < 14 mL/kg/min δηλώνουν μειωμένη και πτωχή ανοχή στην κόπωση, ενώ απόσταση < 300 m σε 6 λεπτά βάδισης δηλώνουν επίσης σημαντικό περιορισμό¹³⁴.

Η φυσιολογική ή ήπια επηρεασμένη συστολική λειτουργία αναφέρεται σε ΚΕ της ΑΚ $> 50\%$

Πίνακας 11. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί στην ΚΑΔΚΕ

Μηχανισμός	Αιμοδυναμική επίδραση	Κλινική επίπτωση
Διαστολική δυσλειτουργία ΑΚ	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ ρυθμού χάλασης ΑΚ & ↑ διαστολικής ακαμψίας οδηγώντας σε ↑ πιέσεων πλήρωσης ΑΚ • Δευτεροπαθής πνευμονική υπέρταση • ↓ εφεδρεία του μηχανισμού του Frank-Starling στην άσκηση 	<ul style="list-style-type: none"> • Δύσπνοια σε ηρεμία ή στην προσπάθεια • Πνευμονική συμφόρηση/οίδημα • Καταβολή/εύκολη κόπωση • Συστηματική συμφόρηση/οίδημα
Συστολική δυσλειτουργία ΑΚ	<ul style="list-style-type: none"> • Ελάχιστη επίδραση σε ηρεμία • ↓ εφεδρείας συσταλτικότητας στην άσκηση (↓ εφεδρεία όγκου παλμού, ↓ τελοσυστολικού όγκου στην άσκηση μπορεί να ↓ τη διαστολική εφεδρεία 	<ul style="list-style-type: none"> • Ελάχιστη κλινική επίπτωση σε ηρεμία • Δύσπνοια σε ηρεμία ή στην προσπάθεια • Καταβολή/εύκολη κόπωση
Κοιλιακή συστολική ακαμψία	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ μεταβολές της ΑΠ με τις μεταβολές στο προφορτίο ή το μεταφορτίο • ↓ εφεδρείας της συσταλτικότητας και του όγκου παλμού στην άσκηση • ↑ έργου ΑΚ που απαιτείται για την εξώθηση του δεδομένου όγκου παλμού 	<ul style="list-style-type: none"> • Υπόταση και ολιγουρία με την ελάχιστη υπερδιούρηση ή προσθήκη αγγειοδιασταλτικού • Υπερτασική κρίση • Πνευμονική συμφόρηση/οίδημα • Καταβολή/εύκολη κόπωση • ↑ μυοκαρδιακών απαιτήσεων O₂ με συνοδό ισχαιμία/στηθάγχη
Αγγειακή σκληρία και δυσλειτουργία	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ μεταφορτίου ΑΚ και ↓ εφεδρείας όγκου παλμού • ↓ χάλασης ΑΚ • ↓ προκαλούμενης από την άσκηση αγγειοδιαστολή • Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία 	<ul style="list-style-type: none"> • Υπερτασική απάντηση στην άσκηση • Δύσπνοια σε ηρεμία ή στην προσπάθεια • Καταβολή/εύκολη κόπωση • ↑ μυοκαρδιακών απαιτήσεων O₂ με συνοδό ισχαιμία/στηθάγχη
Νευροορμονική ενεργοποίηση	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ εξωκυττάριου όγκου υγρών • ↑ όγκων και πιέσεων πλήρωσης καρδιακών κοιλοτήτων 	<ul style="list-style-type: none"> • Δύσπνοια σε ηρεμία ή στην προσπάθεια • Πνευμονική συμφόρηση/οίδημα • Καταβολή/εύκολη κόπωση • Συστηματική συμφόρηση/οίδημα
Δυσλειτουργία Ακ	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ συσταλτικότητα Ακ και εφεδρείας συσταλτικότητας Ακ • Αναδιαμόρφωση Ακ 	<ul style="list-style-type: none"> • Δύσπνοια σε ηρεμία ή στην προσπάθεια • Πνευμονική συμφόρηση/οίδημα • Κολπική μαρμαρυγή
Πνευμονική υπέρταση	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ μεταφορτίου ΔΚ • ↓ όγκου παλμού ΔΚ • Αναδιαμόρφωση ΔΚ 	<ul style="list-style-type: none"> • Δύσπνοια σε ηρεμία ή στην προσπάθεια • Καταβολή/εύκολη κόπωση • Συστηματική συμφόρηση/οίδημα
Δυσλειτουργία ΑΝΣ	<ul style="list-style-type: none"> • Χρονотροπική ανεπάρκεια • Υπερενεργοποίηση συμπαθητικού 	<ul style="list-style-type: none"> • Δύσπνοια στην προσπάθεια • Καταβολή/εύκολη κόπωση
Δυσλειτουργία σκελετικών μυών	<ul style="list-style-type: none"> • Διαταραχή αγγειοδιαστολής • Συμπαθητική υπερενεργοποίηση 	<ul style="list-style-type: none"> • Απώλεια μυϊκής μάζας • Δύσπνοια στην προσπάθεια • Καταβολή/εύκολη κόπωση
Αναιμία	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ καρδιακής παροχής • ↓ γλοιότητας 	<ul style="list-style-type: none"> • Δύσπνοια στην προσπάθεια • Καταβολή/εύκολη κόπωση • Ισχαιμία/στηθάγχη

Σημείωση: ΑΚ: αριστερή κοιλία, ΑΠ: αρτηριακή πίεση; Ακ: αριστερός κόλπος, ΔΚ: δεξιά κοιλία, ΑΝΣ: αυτόνομο νευρικό σύστημα

Πίνακας 12. Συγκριτική παρουσίαση της επίπτωσης των συμπτωμάτων και των σημείων της ΚΑ μεταξύ ασθενών με ΚΑΔΚΕ και ΚΑμΚΕ (προσαρμοσμένος από *J Am Coll Cardiol*.2007;50:768-77)

	Επίπτωση στην ΚΑΔΚΕ (%)	Επίπτωση στην ΚΑμΚΕ (%)
Συμπτώματα		
Δύσπνοια προσπάθειας	62-85	63-96
Παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια	55	50
Ορθόπνοια	60	73
Κλινική Εξέταση		
Διάταση σφαγίτιδων	26-35	33-56
Τρίζοντες	65-72	63-70
Παρεκτόπιση καρδιακής ώσης	50	60
S ₃	45	65
S ₄	45	66
Ηπατομεγαλία	15	16
Οίδημα	30-68	40-62
Ακτινογραφία θώρακα		
Καρδιομεγαλία	90	96
Πνευμονική φλεβική υπέρταση	75	80

με μη διατεταμένη ΑΚ, που ορίζεται με τελοδιαστολικό όγκο <97 ml/m² και τελοσοσυστολικό όγκο <49 ml/m² ¹³⁴.

Η διαστολική λειτουργία μπορεί να εκτιμηθεί είτε επεμβατικά, με αιμοδυναμική εκτίμηση, είτε μη επεμβατικά, με το συνδυασμό διάφορων ηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων με τα νατριουρητικά πεπτίδια. Ο επεμβατικός τρόπος αποτελεί την «μέθοδο εκλογής» («gold standard»), δύσκολα μπορεί να εφαρμοστεί στην κλινική πράξη και ενδείξεις διαστολικής δυσλειτουργίας αποτελούν η τελοδιαστολική πίεση της ΑΚ >16 mmHg ή μέση πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών >12 mmHg. Μη επεμβατικά εκτιμάται με υπερηχοκαρδιογράφημα και προσδιορισμό των επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων. Τιμές του λόγου της ταχύτητας του πρώιμου διαστολικού κύματος Ε της διαμιτροειδικής ροής με παλμικό Doppler προς την ταχύτητα του πρώιμου κύματος ε' του μιτροειδικού δακτυλίου με παλμικό ιστικό Doppler (Ε/ε') >15 συσχετίζονται με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης, ενώ σχετικά με τα νατριουρητικά πεπτίδια για τη

διάγνωση της ΚΑδΚΕ απαιτούνται επίπεδα BNP >200 pg/ml ή NT-proBNP >220 pg/ml ¹³⁴.

Τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων στους ασθενείς με ΚΑδΚΕ είναι αυξημένα αλλά σε μικρότερο βαθμό από τους ασθενείς με ΚΑμΚΕ και συνήθως είναι υψηλότερα στους ασθενείς με ΚΑδΚΕ που προσέρχονται με εικόνα οξέος πνευμονικού οιδήματος ή προχωρημένο στάδιο ΚΑ σε σχέση με εκείνους που εκδηλώνουν πιο ήπια κλινική εικόνα ^{63,135}. Ιδιαίτερα, στα αρχικά στάδια της νόσου μπορεί να βρίσκονται σε πολύ χαμηλά επίπεδα, παρόμοια με εκείνα των φυσιολογικών ατόμων ¹³⁶. Η αρνητική προγνωστική αξία για την ΚΑ είναι 96% για επίπεδα BNP <100 pg/ml και 93% για επίπεδα NT-ProBNP <120 pg/ml, καθιστώντας τα ιδιαίτερα χρήσιμα για τη διαφορική διάγνωση της δύσπνοιας από μη καρδιολογικά αίτια και της ΚΑδΚΕ ¹³⁷. Πρέπει όμως να λαμβάνουμε υπόψη το γεγονός ότι τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων μπορεί να επηρεαστούν από διάφορες καταστάσεις, όπως για παράδειγμα να βρίσκονται αυξημένα επί κολπικής μαρμαρυγής ή νεφρικής ανεπάρκειας απουσία ΚΑ και σε χαμηλότερα επίπεδα σε παχύσαρκους ασθενείς σε σχέση με τους λιπόσαρκους με ίδιας βαρύτητας ΚΑ ¹³⁶. Τέλος, τα αυξημένα επίπεδα NT-proBNP σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ αποτελούν ισχυρό παράγοντα για πρόβλεψη της θνησιμότητας στο 1 έτος ¹³⁵.

Επίσης, επειδή ασθενείς στα αρχικά στάδια ΚΑδΚΕ μπορεί να μην εμφανίζουν συμπτώματα σε ηρεμία, αλλά εκδηλώνουν συμπτώματα κατά την άσκηση, χωρίς εμφανή υπερφόρτιση όγκου, διάφορες μελέτες προσπάθησαν να προσδιορίσουν τον ρόλο της άσκησης στη διάγνωση της ΚΑδΚΕ. Μελέτες που αφορούσαν ασθενείς ασυμπτωματικούς σε ηρεμία αλλά με δύσπνοια στην κόπωση και φυσιολογικές εκτιμώμενες πιέσεις πλήρωσης σε ηρεμία και υποβλήθηκαν σε καρδιακό καθετηριασμό κατά τη διάρκεια άσκησης, ανύψωσης κάτω άκρων, δοκιμασίας hand-grip ή πρόκλησης με έγχυση νιτροπρωσσικού ή ντομπουταμίνης ανέδειξαν αυξημένη ακαμψία της ΑΚ, δυσυγχρονισμό, δυναμική ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, αύξηση της πίεσης ενσφηνώσεως των πνευμονικών τριχοειδών στην άσκηση ¹³⁸⁻¹⁴⁰.

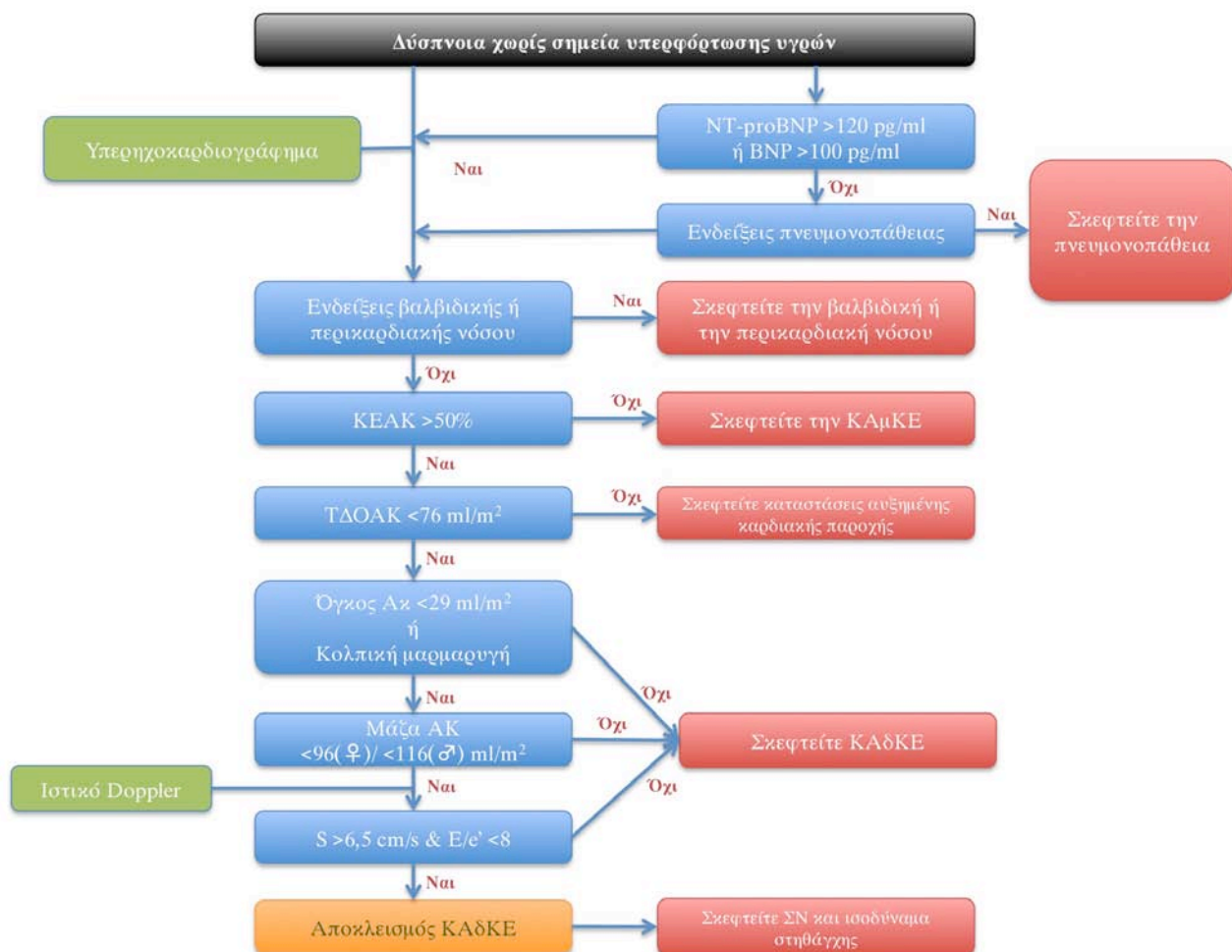
Άλλες μελέτες προσπάθησαν να εκτιμήσουν την επιπρόσθετη διαγνωστική αξία της



Σχήμα 7. Αλγόριθμος για τη διάγνωση της ΚΑδΚΕ (προσαρμοσμένος από Eur Heart J 2007;28(20):2539-50)

υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης σε φόρτιση (φαρμακευτική/άσκηση) στους ασθενείς με υποψία ΚΑδΚΕ^{141,142}. Όμως, κατά την άσκηση υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες που σχετίζονται με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης όπως ο λόγος E/e' θεωρούνται λιγότερο αξιόπιστοι λόγω της συνοδού ταχυκαρδίας, του υπεραερισμού και της συγχώνευσης των πρώιμων και των όψιμων ταχυτήτων της διαμυοειδικής ροής κατά την άσκηση¹⁴³. Συνεπώς, παρόλο που είναι επιθυμητή η πρωιμότερη και πιο ακριβής διάγνωση της ΚΑδΚΕ με τη χρήση μη επεμβατικών παραμέτρων κατά τη φόρτιση, περισσότερες μελέτες απαιτούνται για την τεκμηρίωση και εγκυροποίηση των μεθόδων πριν υιοθετηθούν στην κλινική πράξη. Εντούτοις, αν υπάρχει σοβαρή υποψία ΚΑδΚΕ σε ασθενείς που δεν πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια τότε κρίνεται σκόπιμη και λογική η επεμβατική αιμοδυναμική εκτίμηση αυτών των ασθενών κατά την άσκηση⁸⁹.

Ο αλγόριθμος που προτείνεται από την ESC για τη διάγνωση της ΚΑδΚΕ παρουσιάζεται



Σχήμα 8. Αλγόριθμος για τον αποκλεισμό της ΚΑδΚΕ (προσαρμοσμένος από Eur Heart J 2007;28(20):2539-50)

στο **Σχήμα 7** ενώ για τον αποκλεισμό της στο **Σχήμα 8** ¹³⁴.

Πρόγνωση

Η εκτίμηση της πρόγνωσης των ασθενών με ΚΑδΚΕ έχει βασιστεί σε πληθυσμιακές μελέτες της κοινότητας, σε μελέτες νοσηλευόμενων ασθενών χωρίς αναφορές σε συγκεκριμένες θεραπείες καθώς και σε μελέτες που αφορούσαν ειδικές για την ΚΑδΚΕ θεραπείες.

Παρατηρείται μια αλληλεπίδραση μεταξύ του τύπου ΚΑ και του τύπου της μελέτης στον κίνδυνο θανάτου. Συγκεκριμένα, η επιβίωση ήταν υψηλότερη κατά 39% στους ασθενείς με ΚΑδΚΕ σε σχέση με τους ασθενείς με ΚΑμΚΕ στις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, ενώ το ποσοστό αυτό ήταν μικρότερο και ίσο με 24% σε μη τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Ενδιαφέρον δε παρουσιάζει το γεγονός ότι αυτή η διαφορά στην επιβίωση φαίνεται να εκμηδενίζεται στους υπερήλικες ²⁴.

Επίσης, στη μελέτη Framingham Heart Study η πρόγνωση ήταν σημαντικά καλύτερη για τους ασθενείς με ΚΑδΚΕ σε σχέση με εκείνους με ΚΑμΚΕ ^{108,144}. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρει και η Cardiovascular Health Study, που εκτίμησε την θνητότητα σε 269 ασθενείς άνω των 65 ετών με ΚΑ, όπου η θνησιμότητα κυμάνθηκε σε 87 θανάτους/1000 ανθρωποέτη για τους ασθενείς με ΚΑδΚΕ και 154 θανάτους/1000 ανθρωποέτη για του πάσχοντες από ΚΑμΚΕ, ενώ ο προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου ήταν 1,48 και 1,88 αντίστοιχα όταν συγκρίνονταν με άτομα χωρίς ΚΑ και φυσιολογικό ΚΕ ¹⁴⁵. Τέλος, στη Mayo Clinic Study που αφορούσε 6.076 νοσηλευόμενους ασθενείς η θνησιμότητα στο 1 έτος ήταν 29% σε εκείνους με ΚΑδΚΕ και 32% σε εκείνους με ΚΑμΚΕ (Hazard Ratio[HR]: 0,95/Confidence Interval [CI]: 0,92-1,00), ενώ στα 5 έτη η αθροιστική θνησιμότητα ήταν 65% και 68% αντίστοιχα ¹⁰⁷.

Στους ανεξάρτητους προβλεπτικούς παράγοντες για τη θνησιμότητα σε μελέτες ασθενών με ΚΑδΚΕ συμπεριλαμβάνονται η μεγάλη ηλικία, το άρρεν φύλο, η λειτουργική τάξη κατά NYHA, το χαμηλό ΚΕ της ΑΚ, ο ΣΔ, η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, η έκταση της ΣΝ, η περιφερική αγγειοπάθεια, υψηλά επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων και η σοβαρότητα της διαστολικής δυσλειτουργίας όπως αυτή εκτιμήθηκε μη επεμβατικά ¹⁴⁴⁻¹⁴⁹.

Συγκεκριμένα, στη μελέτη I-PRESERVE, στους παράγοντες που αναγνωρίστηκαν ότι σχετίζονται με την έκβαση και έχουν προβλεπτική αξία συμπεριλαμβάνονται τα επίπεδα NT-proBNP ως ο πιο ισχυρός ανεξάρτητος παράγοντας που συσχετιζόταν με τη θνητότητα από οποιαδήποτε αιτία και ως ο δεύτερος πιο ισχυρός παράγοντας για το σύνθετο καταληκτικό σημείο της ΚΑ. Επίσης, η ηλικία, ο διαβήτης, η καρδιακή συχνότητα, η πτωχή ποιότητα ζωής και συννοσηρότητες όπως η χρόνια πνευμονική νόσος ή η νεφρική ανεπάρκεια, το ΚΕ και το ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ισχαιμίας αναγνωρίστηκαν να σχετίζονται σημαντικά με χειρότερη έκβαση και κακή πρόγνωση ¹⁴⁷.

Τέλος, παρόλο που υπάρχουν διακυμάνσεις, καμία μελέτη δεν έδειξε σημαντική διαφορά στη νοσηρότητα μεταξύ ασθενών με ΚΑδΚΕ και ασθενών με ΚΑμΚΕ, όπως διαφορά στις



Σχήμα 9. Κατανομή των θανάτων σε μελέτες ασθενών με ΚΑΔΚΕ (προσαρμοσμένο από *Eur J Heart Fail* 2013;15(6):604-13)

νοσηλείες, του δείκτες που εκτιμούν την ποιότητα ζωής, τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου και την απόσταση στη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών^{23,150,151}.

Όσον αφορά την αιτία θανάτου, στους ασθενείς με ΚΑΔΚΕ στην πλειονότητά τους αφορά καρδιαγγειακά αίτια που, ανάλογα με τον τύπο των μελετών, κυμαίνονται από 51-60% στις επιδημιολογικές μελέτες, μέχρι περίπου 70% στις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (Σχήμα 9) με τον πιο κοινό τύπο θανάτου τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (26-28% στο σύνολο των θανάτων) ακολουθούμενο από τους θανάτους λόγω ΚΑ (14-21% στο σύνολο των θανάτων)¹⁵². Αναλυτικότερα, στη μελέτη I-PRESERVE, στο 61% των καρδιαγγειακών θανάτων το 44% ήταν αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, 24% ήταν λόγω ΚΑ, 14% ήταν λόγω αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και 8% λόγω εμφράγματος του μυοκαρδίου ενώ στην μελέτη CHARM-Preserved τα αντίστοιχα ποσοστά για τους καρδιαγγειακούς θανάτους (71%) ήταν 40% για τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, 30% για την ΚΑ, 10% για το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και 6% για το έμφραγμα του μυοκαρδίου^{66,153}.

Αντιμετώπιση

Παρόλο τον μεγάλο αριθμό ατόμων που πάσχουν από ΚΑΔΚΕ, υπάρχει ανεπάρκεια στις συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση αυτής της ομάδας ασθενών. Οι κατευθυντήριες οδηγίες τόσο της ESH για την αντιμετώπιση της διαστολικής δυσλειτουργίας στην

υπέρταση, όσο και της ESC για την αντιμετώπιση της ΚΑδΚΕ, αναφέρονται επιγραμματικά στο θέμα της αντιμετώπισης αυτής της ομάδας ασθενών και δεν προβαίνουν σε κάποιες συγκεκριμένες συστάσεις, σχολιάζοντας ότι δεν υπάρχουν σαφείς αποδείξεις ότι κάποιοι παράγοντες έχουν σημαντική αποτελεσματικότητα στη μείωση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας των ασθενών αυτών ^{2,78}. Πράγματι, ενώ σύγχρονες θεραπευτικές παρεμβάσεις (φαρμακευτικές και επεμβατικές) σε ασθενείς με ΚΑμΚΕ έχουν δείξει σημαντική αποτελεσματικότητα στη μείωση της θνησιμότητας μέσα από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, αντίστοιχες παρεμβάσεις σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ απέτυχαν να προσφέρουν όφελος στην επιβίωση ².

Ειδικότερα οι αναστολείς ΣΡΑΑ λόγω των ευεργετικών επιδράσεων στη μείωση του μεταφορτίου, και της άμεσης δράσης τους στη δομή του μυοκαρδίου με τον περιορισμό της υπερτροφίας και της ίνωσης ¹⁵⁴, επηρεάζουν και τις ελαστικές ιδιότητες του μυοκαρδίου και αποτελούν από τα καλύτερα μελετημένα φάρμακα για τη διαστολική δυσλειτουργία και την ΚΑδΚΕ. Όμως τα ποτελέσματα των διαφόρων μελετών είναι διφορούμενα. Μελέτες που αφορούν τους αΜΕΑ/ΑΥΑ, όπως οι PEP-CHF (Pendinopril in Elderly People with Chronic Heart Failure) και CHARM-Preserved (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity–Preserved), έδειξαν οριακή μείωση των θανάτων και των νοσηλειών για ΚΑ με την πενδρινοπρίλη και την καντερσαρτάνη, αντίστοιχα, ενώ μελέτες όπως η I-PRESERVE (Ibersartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function) δε κατάφεραν να δείξουν σημαντική διαφορά στους θανάτους και στις νοσηλείες ¹⁵⁵⁻¹⁵⁷, ενώ άλλες μικρότερες μελέτες δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στην αντοχή στην άσκηση, την ποιότητα ζωής, στα συμπτώματα ΚΑ ή σε δείκτες διαστολικής λειτουργίας ¹⁵⁸. Επίσης και οι ΑΑ όπως η σπιρονολακτόνη και η επλερενόνη, ενώ έχουν δείξει να μειώνουν τη μυοκαρδιακή ίνωση και τη φλεγμονή και να βελτιώνουν την αγγειακή ενδοτικότητα, την ενδοθηλιακή λειτουργία, τη μυοκαρδιακή αιμάτωση και κάποιες διαστολικές παραμέτρους, εντούτοις απέτυχαν να δείξουν θετικά αποτελέσματα όσον αφορά την επιβίωση, τις νοσηλείες, τη μείωση των συμπτωμάτων και την ποιότητα ζωής στους ασθενείς με ΚΑδΚΕ σε μικρού μεγέθους

μελέτες^{5,6,76,77,159-164}. Όμως, σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα των ΑΑ στους ασθενείς με ΚΑδΚΕ πρόκειται να έχουμε με τα αποτελέσματα της μελέτης TOPCAT (Treatment of Preserved-Cardiac-Function Heart Failure), που βρίσκεται σε εξέλιξη και αφορά τη χορήγηση επλερενόνης σε συμπτωματικούς ασθενείς με ΚΕ >45% που είτε έχουν νοσηλευτεί για ΚΑ το προηγούμενο έτος ή έχουν αυξημένα νατριουρητικά πεπτίδια¹⁵⁹. Στον **Πίνακα 13** παρουσιάζονται οι σημαντικότερες μελέτες που αφορούν τα φάρμακα του ΣΡΑΑ.

Όπως αναφέρθηκε, η διαστολική δυσλειτουργία μπορεί να προηγείται πολλά έτη της εκδήλωσης συμπτωμάτων και σημείων ΚΑ και μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα αρχικό στάδιο της ΚΑδΚΕ, συνεπώς, είναι σημαντική η πρώιμη διάγνωση και έναρξη θεραπείας πριν συμβούν ανεπανόρθωτες και μη αντιρροπούμενες δομικές μεταβολές.

Οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις είναι παρόμοιες με εκείνες που αφορούν τους ασθενείς με ΚΑμΚΕ και συνδυάζονται με επιθετική αντιμετώπιση της υπέρτασης, της ταχυκαρδίας ή άλλων επιβαρυντικών παραγόντων που προκαλούν απορρύθμιση, ενώ όλο και περισσότερες ενδείξεις προκύπτουν για την ευνοϊκή δράση της άσκησης στη βελτίωση και μείωση των συμπτωμάτων και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Αναλυτικότερα, τέσσερις θεραπευτικοί στόχοι έχουν προταθεί για τη θεραπεία της διαστολικής δυσλειτουργίας και αφορούν:

- 1) τη μείωση του ενδαγγειακού όγκου με τη χρήση διουρητικών,
- 2) τη βελτίωση της χάλασης της ΑΚ με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (ΑΑ) και αΜΕΑ,
- 3) την υποστροφή της υπερτροφίας της ΑΚ με παράγοντες όπως οι αΜΕΑ και οι ΑΥΑ που μειώνουν το πάχος του τοιχώματος της ΑΚ και περιορίζουν την περίσσια κολλαγόνου και
- 4) τη διατήρηση της κολπικής συστολής και τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού με β-αποκλειστές και αντιαρρυθμικά (**Πίνακας 14**)¹⁶⁵.

Πίνακας 13. Σημαντικότερες κλινικές μελέτες φαρμάκων ΣΡΑΑ σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ

Μελέτη/φάρμακο	Πληθυσμός	Διάρκεια	Ευρήματα
CHARM-Preserved <i>Candesartan</i> <i>vs placebo</i> ²⁶⁶	3023 ασθενείς με NYHA II-IV και ΚΕ >40%	36,6 μήνες	<ul style="list-style-type: none">Μείωση στους καρδιαγγειακούς θανάτους ή στις νοσηλείες για ΚΑ (HR 0,86, 95% CI 0,74 - 1,0, p=0,051) με λιγότερους ασθενείς με πρώτη εισαγωγή για ΚΑΣημαντική μείωση του σύνθετου καταληκτικού σημείου μη θανατηφόρο ΕΜ ή ΑΕΕ (HR 0,86, 95% CI 0,79 - 0,99, p=0,037)
I-PRESERVE <i>Irbesartan</i> <i>vs placebo</i> ¹⁵⁷	4128 ασθενείς, >60 ετών, με NYHA II-IV & ΚΕ ≥45%	49,5 μήνες	<ul style="list-style-type: none">Μη σημαντική μείωση στους θανάτους ή νοσηλείες για καρδιαγγειακή αιτία (HR 0,96, 95% CI 0,86 - 1,05, p=0,35)
PEP-CHF <i>Perindopril</i> <i>vs placebo</i> ¹⁵⁶	850 ασθενείς, >79 ετών, ΚΕ ≤ 40%, υπό διουρητικά	2,1 έτη	<ul style="list-style-type: none">Μείωση στη θνησιμότητα (HR 0,69, 95% CI 0,47 - 1,0, p=0,055) και σημαντική μείωση των νοσηλειών για ΚΑ (HR 0,62, 95% CI 0,40 - 0,96 p=0,033)Βελτίωση στην λειτουργική τάξη και στην απόσταση στη δοκιμασία βάρδισης για 6 λεπτά
VALIDD <i>Valsartan</i> <i>vs placebo</i> ²⁶⁵	198 ασθενείς με ΑΥ & ΚΕ >50%	38 εβδομάδες	<ul style="list-style-type: none">Χωρίς διαφορές στην μείωση της αρτηριακής πίεσης ή στις διαστολικές ταχύτητες χάλασης μεταξύ των ομάδων
<i>Quinapril</i> <i>or placebo</i> ⁶⁹	74 ηλικιωμένοι ασθενείς με NYHA II-III	6 μήνες	<ul style="list-style-type: none">Χωρίς διαφορές στη απόσταση στην 6λεπτη δοκιμασία βάρδισης ή στην ποιότητα ζωής
Aldo-DHF <i>Spironolactone</i> <i>vs placebo</i> ⁶	422 ασθενείς με NYHA II/III, ΚΕ >50% & διαστολική δυσλειτουργία	12 μήνες	<ul style="list-style-type: none">Σπιρονολακτόνη: μείωση E/e', υποστροφή αναδιαμόρφωσης ΑΚ, μείωση NT-proBNPΧωρίς διαφορά στη μεταβολή του PVO₂, των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής σε σχέση με το εικονικό φάρμακο
<i>Spironolactone</i> <i>vs placebo</i> ²⁶⁴	30 ηλικιωμένοι ασθενείς με μεμονωμένη διαστολική δυσλειτουργία	4 μήνες	<ul style="list-style-type: none">Βελτίωση σε σχέση με την αρχική τιμή του λόγου E/A (0,71 σε 0,84, p=0,025) και του DT (285 σε 230, p=0,035) με την σπιρονολακτόνη
<i>Spironolactone</i> <i>vs placebo</i> ¹⁶²	30 ασθενείς με ΑΥ & δύσπνοια, ΚΕ >50% και διαστολική δυσλειτουργία	6 μήνες	<ul style="list-style-type: none">Η σπιρονολακτόνη βελτίωσε την μυοκαρδιακή λειτουργία αυξάνοντας το ρυθμό παραμόρφωσης κατά τον επιμήκη άξονα, τη μέγιστη συστολική παραμόρφωση και την ποιοτική εκτίμηση της τμηματικής συστολικής λειτουργίας
RAAM-PEF <i>Eplerenone</i> <i>vs control</i> ¹⁶⁰	44 ηλικιωμένοι ασθενείς με ΚΑΔΚΕ	6 μήνες	<ul style="list-style-type: none">Η επλερενόνη δε επηρέασε σημαντικά τη 6λεπτη δοκιμασία βάρδισηςΗ επλερενόνη μείωσε σημαντικά το προ-κολλαγόνο τύπου III (p=0,006), το καρβοξυτελικό τελοπεπτιδιο κολλαγόνου τύπου I (p=0,026) και βελτίωσε το E/e' (p=0,01)
<i>Eplerenone</i> <i>vs control</i> ²⁶³	44 ηλικιωμένοι ασθενείς με ΚΑΔΚΕ	6 μήνες	<ul style="list-style-type: none">Η επλερενόνη δε επηρέασε σημαντικά το προ-καλλαγόνο τύπου III, MMP-2, IL-6, IL-8 και TNF-α στους 6 μήνεςΗ επλερενόνη μείωσε σημαντικά το προ-κολλαγόνο τύπου III στους 12 μήνες (p=0,006)

ΑΚ: Αριστερή κοιλία - ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια - ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο - ΕΜ: έμφραγμα μυοκαρδίου - ΚΕ: κλάσμα εξώθησης

Πίνακας 14. Θεραπεία της ΚΑΔΚΕ με βάση τα κλινικά σημεία και τα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά

Μείωση όγκου ΑΚ και οιδήματος	Διουρητικά, μείωση πρόσληψης νατρίου, νιτρώδη
Θεραπεία αρτηριακής υπέρτασης	Διουρητικά, ΒΒ, ΑΔΑ, αΜΕΑ, ΑΥΑ, ΑΑ
Υποστροφή υπερτροφίας ΑΚ	ΑΥΑ, αΜΕΑ, ΑΔΑ, ΒΒ
Πρόληψη ισχαιμίας	ΒΒ, ΑΔΑ, νιτρώδη
Έλεγχος ρυθμού/διατήρηση φλεβοκόμβου	ΒΒ, ΑΔΑ, αμιοδαρόνη
Πρόληψη ίνωσης	αΜΕΑ, ΑΥΑ, ΑΑ
Αύξηση αγγειακής ενδοτικότητας και μυοκαρδιακής χάλασης	αΜΕΑ

Σημείωση: ΚΑΔΚΕ: καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, ΑΚ: αριστερή κοιλιά, ΒΒ: β-αποκλειστές, ΑΔΑ: αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, αΜΕΑ: αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης II, ΑΥΑ: αναστολείς υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, ΑΑ: αναστολείς αλδοστερόνης

Φάρμακα με νέους θεραπευτικούς στόχους

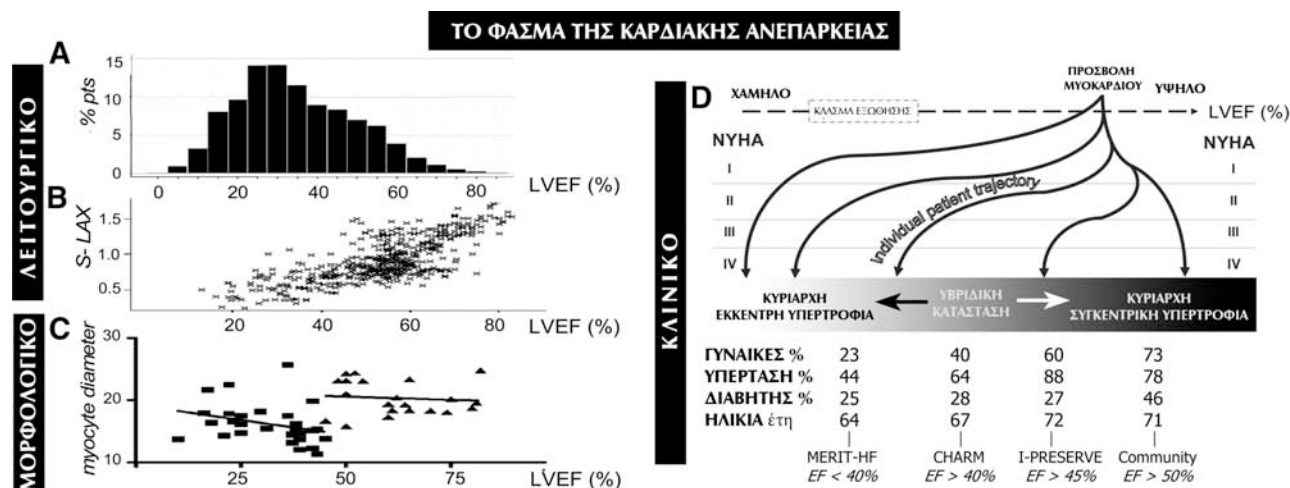
Όσο ανακαλύπτονται νέοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της διαστολικής δυσλειτουργίας, τόσο νέα φάρμακα που στοχεύουν σ' αυτούς αναγνωρίζονται και μελετώνται ως πιθανοί θεραπευτικοί παράγοντες. Σε αυτούς ανήκουν οι αναστολείς των υποδοχέων AT1 της αγγειοτενσίνης II και της νεπριλυσίνης (LCZ696)¹⁶⁶⁻¹⁶⁸, οι αναστολείς φωσφοδιεστεράσης 5 (που δρουν στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του cGMP και της PKG της διαστολικής δυσλειτουργίας)^{169,170}, η ρανολαζίνη (που με την αναστολή του όψιμου ρεύματος νατρίου που προκαλεί, μετριάξει την προκαλούμενη από το νάτριο υπερφόρτιση ασβεστίου του μυοκυττάρου και ίσως να βελτιώνει με τον τρόπο αυτό τη διαστολική λειτουργία)¹⁷¹, το αλαγκεμπριουμ, (alagebrium, ένας παράγοντας που διασπά τις συνδέσεις των τελικών προϊόντων της γλυκοζυλίωσης)^{172,173} και η τετραυδροβιοτίνη (BH4) (που αποτελεί ένα βασικό συμπάραγοντα της NOS)⁸⁷. Επιπλέον, άλλοι παράγοντες που δοκιμάζονται είναι η αδιπονεκτίνη, οι αναστολείς της ρ-κινάσης, οι ανταγωνιστές της ενδοθηλίνης και παράγοντες που βελτιώνουν την ομοιόσταση του ασβεστίου και τη χάλαση, όπως η γονιδιακή θεραπεία με μεταφορά γονιδίου της SERCA2a, ενώ δοκιμάζονται σε πειραματικά μοντέλα και μηχανικές συσκευές σχεδιασμένες να βελτιώνουν την πρόιμη διαστολική χάλαση και να βελτιώνουν το φαινόμενο της αναρρόφησης^{87,126}.

ΚΑΔΚΕ και ΚΑμΚΕ: Διαδοχικά στάδια ή ξεχωριστοί

φαινότυποι του συνδρόμου της ΚΑ

Όπως ήδη αναφέρθηκε, παρόλο που η ΚΑΔΚΕ αποτελεί περίπου το 50% των περιπτώσεων ΚΑ στις δυτικές χώρες και η πρόγνωση των ασθενών αυτών θεωρείται εξίσου πτωχή με εκείνη των ασθενών με ΚΑμΚΕ, παραμένει διφορούμενο το κατά πόσο η ΚΑΔΚΕ αποτελεί ένα ξεχωριστό φαινότυπο ή μόνο ένα προγενέστερο στάδιο της ΚΑμΚΕ.

Η άποψη ότι πρόκειται για ένα σύνδρομο με διαδοχικά στάδια ενισχύεται από το γεγονός ότι σε μεγάλες καταγραφές ΚΑ που περιελάμβαναν ασθενείς με ΚΑ ανεξάρτητα του ΚΕ παρατηρείται μια κωδωνοειδής (μονοκόρυφη) κατανομή του ΚΕ με διάμεση τιμή που κυμαίνεται από 35% ως 40% (Σχήμα 10)¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. Αν η ΚΑΔΚΕ και η ΚΑμΚΕ ήταν ξεχωριστοί φαινότυποι, θα περίμενε κανείς μια δικόρυφη κατανομή του ΚΑ στις παραπάνω καταγραφές. Μια τέτοια δικόρυφη κατανομή του ΚΕ προκύπτει βέβαια μετά το διαχωρισμό των ασθενών κατά φύλο, όπου στους



Σχήμα 10. Το φάσμα της καρδιακής ανεπάρκειας. Αναλύοντας συμπτωματικούς πληθυσμούς ΚΑ που κυμαίνονται σε μια ευρεία περιοχή τιμών ΚΕΑΚ αποκαλύπτει ένα συνεχές φάσμα του συνδρόμου ή διαδοχικά στάδια παρά ξεχωριστές οντότητες/φαινότυπους. **Α.** Μονοκόρυφη - κωδωνοειδής κατανομή του ΚΕΑΚ σε 7599 ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη CHARM. **Β.** Κατανομή της συστολικής λειτουργίας κατά τον επιμήκη άξονα. S-LAX: συστολική μετατόπιση του μιτροειδικού δακτυλίου μετρημένο με M-mode σε ασθενείς με μια ευρεία περιοχή τιμών ΚΕΑΚ. **Γ.** Κατανομή της διαμέτρου των μυοκαρδιακών κυττάρων σε 49 ασθενείς με ΚΑ και διατηρημένο ή μειωμένο ΚΕΑΚ. **Δ.** Κατανομή των κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών με ΚΑ σε 4 μεγάλες μελέτες με διαφορετικά όρια ΚΕΑΚ. Η συνεχής κατανομή των μορφολογικών, λειτουργικών και κλινικών παραμέτρων που παραθέτονται στο σχήμα θα πρέπει να παρακινήσει τους ερευνητές να αναζητήσουν (δυσ)συνέχειες και σε άλλες παραμέτρους της ΚΑ. Πολλά από αυτά τα δεδομένα μπορεί ήδη να είναι διαθέσιμα αλλά να παραμένουν κρυμμένα λόγω της «προκατάληψης» από την διχοτομημένη προσέγγιση του πληθυσμού της ΚΑ. (Προσαρμοσμένο από Circulation 2009, 119 (24), 3044-6)

άντρες με ΚΑ το ΚΕ κορυφώνεται στο 30% ενώ στις γυναίκες στο 60%· για το λόγο αυτό το γυναικείο φύλο σε μια πολυπαραγοντική ανάλυση βρέθηκε ως σημαντικός προβλεπτικός δείκτης για την ΚΑδΚΕ ¹⁷⁷. Επίσης, η καταγραφή CHARM αποκάλυψε μια παράδοξη σχέση μεταξύ του κινδύνου θανάτου και του ΚΕ, με την θνησιμότητα να σχετίζεται αντίστροφα με το ΚΕ στους ασθενείς με ΚΕ μέχρι 45% ενώ σε εκείνους με ΚΕ>45% η σχέση αυτή εξαφανίστηκε, υποστηρίζοντας την άποψη των δύο φαινοτύπων ΚΑ, που για τον έναν (ΚΑμΚΕ) το ΚΕ αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα και για τον άλλον (ΚΑδΚΕ) όχι ¹⁷⁸. Βέβαια, οι ερευνητές της CHARM αναφέρουν ότι μια πιθανή εξήγηση για το παραπάνω εύρημα θα μπορούσε να είναι το γεγονός ότι το ΚΕ αποτελεί ελλιπή δείκτη της συστολικής λειτουργίας λόγω της εξάρτησής του από τις συνθήκες φόρτισης της ΑΚ γεγονός που μπορεί να υπο- ή υπερεκτιμά την πραγματική μυοκαρδιακή λειτουργία σε πλήθος παθολογικών καταστάσεων ¹⁷⁹.

Επιπλέον, άλλο ένα στοιχείο που συνηγορεί στην άποψη του ενός συνδρόμου με διαδοχικά στάδια αποτελεί το γεγονός ότι σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ, παρόλο που πολλοί δείκτες σφαιρικής συστολικής απόδοσης της ΑΚ όπως το ΚΕ, είναι εντός φυσιολογικών ορίων, κάποιοι κυρίως υπερηχοκαρδιογραφικοί Doppler δείκτες της συστολικής λειτουργίας, όπως οι συστολικές ταχύτητες του μιτροειδικού δακτυλίου, η επιμ ήκης και η ακτινική παραμ όρφωση είναι επηρεασμένοι ^{15,18,180-183}. Βέβαια, σε μια μελέτη των Wang και συνεργατών, σε αντίθεση με τις συστολικές ταχύτητες του μιτροειδικού δακτυλίου, η κυκλοτερής παραμόρφωση και η συστροφή της ΑΚ δε διέφεραν μεταξύ ασθενών με ΚΑδΚΕ και της ομάδας ελέγχου γεγονός που θα μπορούσε να ερμηνευτεί με την υπόθεση ότι οι μειωμένες συστολικές ταχύτητες του μιτροειδικού δακτυλίου πιθανόν δεν οφείλονται σε συσταλτικό έλλειμμα των επιμήκων μυοκαρδιακών ινών αλλά ίσως στο μειωμένο επιμήκη άξονα της ΑΚ λόγω συρρίκνωσης του μεγέθους της ή αλλαγής του σχήματός της (αναδιαμόρφωση)¹⁸⁴.

Επίσης, ένα βασικό επιχείρημα που στηρίζει την εξέλιξη της ΚΑδΚΕ σε ΚΑμΚΕ είναι η έκκεντρη αναδιαμόρφωση της ΑΚ στην υπερτασική και στην υπερτροφική καρδιοπάθεια ^{185,186}. Η

αναδιαμόρφωση της ΑΚ φαίνεται να αποτελεί εκείνο τον παράγοντα που καθορίζει και την εξέλιξη από ΚΑδΚΕ σε ΚΑμΚΕ. Πράγματι, οι όγκοι της ΑΚ, εκτιμώμενοι με τρισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία, είναι αυξημένοι σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα μετά από προσαρμογή ως προς την ηλικία, το φύλο και το μέγεθος τους σώματος, υποδηλώνοντας ότι αρχικά στάδια αναδιαμόρφωσης συμβαίνουν και στην ΚΑδΚΕ ¹⁸⁷. Παρομοίως, εξέλιξη σε έκκεντρη αναδιαμόρφωση της ΑΚ παρατηρείται στην υπερτασική καρδιοπάθεια ιδίως στους Αφρικανούς και στους Ασιάτες ¹⁸⁸⁻¹⁹¹. Σε μια μικρού μεγέθους μελέτη ασθενών με ΚΑδΚΕ στο ένα πέμπτο των ασθενών παρατηρήθηκε μείωση του ΚΕΑΚ κάτω του 45% σε μια περίοδο παρακολούθησης 3 μηνών, ενώ σε μια άλλη μελέτη σε ασθενείς με συγκεντρικού τύπου υπερτροφία και φυσιολογικό ΚΕΑΚ μετά από μια μέση παρακολούθηση 7,5 ετών 20% των ασθενών παρουσίασε χαμηλό ΚΕΑΚ ^{192,193}. Επιπλέον, μια σποραδική (~3,5%) εξέλιξη σε έκκεντρη αναδιαμόρφωση αναφέρεται και σε ασθενείς με υπερτροφική καρδιοπάθεια ¹⁸⁶.

Από την άλλη, κλινικές, δομικές, λειτουργικές και βιολογικές διαφορές αναγνωρίζονται μεταξύ ασθενών με ΚΑδΚΕ και ΚΑμΚΕ, συνηγορώντας υπέρ της άποψης ότι το σύνδρομο της ΚΑ αποτελείται από δύο ξεχωριστούς φαινότυπους (**Πίνακας 15**). Ήδη αναφέρθηκε ότι από μεγάλες καταγραφές προκύπτουν σημαντικές διαφορές στα κλινικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ασθενών με ΚΑδΚΕ και εκείνων με ΚΑμΚΕ. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με ΚΑδΚΕ είναι συνήθως μεγαλύτερης ηλικίας, πιο συχνά γυναίκες και συχνά πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση, παχυσαρκία και διαβήτη ^{23,194,195}. Διαφορές παρατηρούνται και στα ανατομικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά της ΑΚ με τους ασθενείς με ΚΑδΚΕ να παρουσιάζουν συγκεντρικού τύπου αναδιαμόρφωση της ΑΚ, αυξημένη διάμετρο των μυοκαρδιακών κυττάρων, διαφορετικό τύπο ίνωσης, διαφορές στην σύνθεση και απόθεση κολλαγόνου της θεμέλιας ουσίας, χαμηλότερη πυκνότητα μικροϊνιδίων των μυοκαρδιακών κυττάρων καθώς και μεταβολές και διαφοροποιήσεις των πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού όπως είναι η τιτίνη ^{30,36,95,132,196,197}.

Επιπλέον, η σημαντική διαφοροποίηση που παρατηρείται στην ανταπόκριση στις

Πίνακας 15. Σύγκριση χαρακτηριστικών ασθενών με ΚΑδΚΕ και ΚΑμΚΕ (προσαρμοσμένο από *Arg Bras Cardiol 2011;96(6):504-14*)

Χαρακτηριστικά	ΚΑδΚΕ	ΚΑμΚΕ
Συστολική λειτουργία		
ΚΕ	Φ (ή ↑)	↓↓
Εξωθούμενος όγκος	Φ (ή ↓)	↓ (ή Φ)
Συσταλτικότητα	Φ	↓
Διαστολική λειτουργία		
Τελοδιαστολική πίεση ΑΚ	↑↑	↑
Χρονική σταθερά χάλασης	↑↑	↑
Σχετικό πάχος τοιχώματος	↑	↓
Κοιλιακός ρυθμός πλήρωσης	↓↓	↓
Κοιλιακή ακαμψία	↑↑	↓
Μυοκαρδιακή ακαμψία	↑	Φ
Κοιλιακή αναδιαμόρφωση		
Όγκος ΑΚ	Φ (ή ↓)	↑↑
Μάζα ΑΚ	↑	↑
Γεωμετρία ΑΚ	Συγκεντρική	Έκκεντρη
Καρδιομυοκύτταρα	↑ διαμέτρου	↑ μήκους
Κολλαγόνο θεμέλιας ουσίας	↑↑	↓ (ή Φ ή ↑)
BNP	↑	↑↑
Ηλικία	Συχνά ηλικιωμένοι	Όλες οι ηλικίες (συνήθως 50-70 ετών)
Φύλο	Συχνότερα γυναίκες	Συχνότερα άνδρες
Συννοσηρότητες		
Αρτηριακή Υπέρταση	+++	++
Σακχαρώδης Διαβήτης	+++	++
Προηγούμενο ΕΜ	+	+++
Παχυσαρκία	+++	+
Νεφρική Ανεπάρκεια	++	0
Κολπική Μαρμαρυγή	++	+
Χρόνια πνευμονική νόσος	++	0

Σημείωση: Φ - Φυσιολογικό, ↑ - αυξημένο, ↓ - μειωμένο, BNP - brain natriuretic peptide, EM - έμφραγμα μυοκαρδίου

φαρμακευτικές παρεμβάσεις μεταξύ ασθενών με ΚΑδΚΕ και ΚΑμΚΕ στις κλινικές μελέτες, θεωρείται άλλο ένα στοιχείο που συνηγορεί στην άποψη των δύο φαινότυπων ΚΑ, υποδηλώνοντας πιθανόν διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς. Συγκεκριμένα, φαρμακευτικοί παράγοντες όπως οι αΜΕΑ/ΑΥΑ, οι ΒΒ και οι ΑΑ που αποδεδειγμένα έδειξαν σημαντικά οφέλη βελτιώνοντας

Πίνακας 16. Επιχειρήματα που συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης ενός συνδρόμου με διαδοχικά στάδια ή δύο ξεχωριστών φαινοτύπων ΚΑ (Προσαρμοσμένο από *Curr Heart Fail Rep* 2009;6:281-6)

Διαδοχικά στάδια ενός συνδρόμου ΚΑ	Δύο ξεχωριστοί φαινότυποι ΚΑ
<ul style="list-style-type: none"> • Κωνοειδής καμπύλη η κατανομή του ΚΕ • Διαταραχή στη συστολική λειτουργία παρά τη διατήρηση του ΚΕ • Έκκεντρη αναδιαμόρφωση της ΑΚ σε ασθενείς με υπερτασική καρδιοπάθεια • Έκκεντρη αναδιαμόρφωση της ΑΚ σε ασθενείς με υπερτροφική καρδιοπάθεια 	<ul style="list-style-type: none"> • Διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά • Ανατομικές και ιστολογικές διαφοροποιήσεις • Ακαμψία μυοκαρδιακών κυττάρων • Διαφορετική ανταπόκριση στη θεραπεία
Σημείωση: ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, ΑΚ: αριστερή κοιλιά	

την πρόγνωση και μειώνοντας τη θνησιμότητα στην ΚΑμΚΕ, απέτυχαν να δείξουν ανάλογα οφέλη σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ^{6,155,160}. Βέβαια, από την άλλη πιστεύεται ότι διάφορα μεθοδολογικά θέματα που αφορούν την αναγνώριση και στρατολόγηση των ασθενών με ΚΑδΚΕ στις διάφορες κλινικές μελέτες ίσως να ευθύνονται και για τα ουδέτερα αποτελέσματά τους³⁰.

Συνεπώς, δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί ποια από τις δύο θεωρίες, του μοναδικού συνδρόμου με τα διαδοχικά στάδια ή των δύο ξεχωριστών φαινοτύπων, τελικά ισχύει και περισσότερα στοιχεία απαιτούνται από μελλοντικές έρευνες για να το σκοπό αυτό.

Στον **πίνακα 16** παρουσιάζονται συνοπτικά τα επιχειρήματα που υποστηρίζουν ότι η ΚΑδΚΕ και η ΚΑμΚΕ αποτελούν διαδοχικά στάδια ή ξεχωριστούς φαινότυπους του συνδρόμου της ΚΑ.

Ο ρόλος του υπερηχοκαρδιογραφήματος στην ΚΑΔΚΕ

Το υπερηχοκαρδιογράφημα είναι η βασικότερη καρδιολογική απεικονιστική μέθοδος και αποτελεί βασικό εργαλείο στη διερεύνηση των ασθενών με ΚΑ. Στα βασικά του πλεονεκτήματα συγκαταλέγονται η σε πραγματικό χρόνο απεικόνιση των δομών και της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου, η μη χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας και επιπλέον το ότι αποτελεί μια μη επεμβατική μέθοδο, που είναι εύκολα διαθέσιμη -μπορεί να χρησιμοποιηθεί από το τμήμα επειγόντων μέχρι τις στεφανιαίες μονάδες και τα αιμοδυναμικά εργαστήρια-, έχει χαμηλό κόστος και γίνεται καλά ανεκτή από τον εξεταζόμενο. Βασικό της μειονέκτημα είναι οι τεχνικοί περιορισμοί στην απεικόνιση, που εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό τόσο από την εμπειρία του εξεταστή, όσο και από το σωματότυπο του ασθενούς.

Εκτίμηση του ΚΕ της ΑΚ

Στην ΚΑ η εκτίμηση του ΚΕ της ΑΚ είναι καθοριστικής σημασίας και χρησιμοποιείται όπως ήδη ειπώθηκε για την ταξινόμηση των ασθενών σε ΚΑμΚΕ και ΚΑδΚΕ, που είναι σημαντική για περαιτέρω διερεύνηση και αντιμετώπισή τους. Η εκτίμηση των διαστάσεων, των όγκων και του ΚΕ της ΑΚ γίνεται με διάφορες τεχνικές και μεθόδους, άλλες βάση των γραμμικών διαστάσεων με τη χρήση γεωμετρικών μοντέλων, άλλες βάση ογκομετρικών μεθόδων ή με βάση την επιφάνεια και το μήκος. Η κάθε μέθοδος έχει τα πλεονεκτήματα και τους περιορισμούς της (**Πίνακας 17**), ενώ οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής (ASE) και της Ευρωπαϊκής (ESE) Εταιρίας Υπερηχοκαρδιογραφίας συνιστούν για την εκτίμηση του ΚΕ της ΑΚ τη χρήση δισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφικής ποσοτικής μεθόδου, όπως η σε δύο επίπεδα μέθοδος Simpson's αντί της οπτικής εκτίμησης¹⁹⁸.

Πολλά υποσχόμενη νεότερη τεχνική που δεν αποκλείεται στο μέλλον να αποτελέσει την εξέταση εκλογής στην κλινική πράξη για την εκτίμηση του ΚΕ είναι η τρισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία. Η διαθωρακική τρισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία απεικονίζει όλη την

Πίνακας 17. Μέθοδοι ποσοτικοποίησης της ΑΚ (προσαρμοσμένος από Lang 2005)

Διαστάσεις/Όγκοι	Χρήση/πλεονεκτήματα	Περιορισμοί
M-Mode	<ul style="list-style-type: none"> Αναπαραγωγικότητα Υψηλοί ρυθμοί ανανέωσης καρτέ Πλήθος δεδομένων σε πληθυσμούς Πιο αντιπροσωπευτικό σε φυσιολογικού σχήματος καρδιές 	<ul style="list-style-type: none"> Ο προσανατολισμός της δέσμης συχνά εκτός άξονα Μια μεμονωμένη διάσταση μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτική σε παραμορφωμένες κοιλίες
Δύο διαστάσεων (2D)	<ul style="list-style-type: none"> Υποθέτει προσανατολισμό κάθετο στον μακρύ άξονα της κοιλίας 	<ul style="list-style-type: none"> Χαμηλότεροι ρυθμοί ανανέωσης καρτέ από το M-mode Μόνο μια μεμονωμένη διάσταση
Ογκομετρική		
Simpsons'	<ul style="list-style-type: none"> Διορθώνει την παραμόρφωση του σχήματος της κοιλίας Ελαχιστοποιεί τις μαθηματικές υποθέσεις 	<ul style="list-style-type: none"> Συχνά συμπίκνωση της επιφάνειας της κορυφής (foreshortening) Απώλεια ενδοκαρδίου Βασίζεται σε δύο επίπεδα Λίγα δεδομένα σε φυσιολογικούς πληθυσμούς
Επιφάνεια - μήκος	<ul style="list-style-type: none"> Μερική διόρθωση της παραμόρφωσης του σχήματος της κοιλίας 	<ul style="list-style-type: none"> Βασίζεται σε μαθηματικές υποθέσεις Λίγα δεδομένα
Μάζα		
M-mode ή 2D	<ul style="list-style-type: none"> Πλήθος δεδομένων 	<ul style="list-style-type: none"> Ανακριβής σε κοιλίες με τοιχωματικές ανωμαλίες Ο προσανατολισμός της δέσμης Μικρά λάθη υπερμεγεθύνονται Υπερεκτιμά τη μάζα της ΑΚ
Επιφάνεια - μήκος	<ul style="list-style-type: none"> Συμπεριλαμβάνει και τους θηλοειδείς μύες 	<ul style="list-style-type: none"> Στερείται ευαισθησίας στις παραμορφώσεις του σχήματος της κοιλίας Βασίζεται σε μαθηματικές υποθέσεις
Ελλειψοειδούς - κόλουρου κώνου	<ul style="list-style-type: none"> Πιο ευαίσθητη στις παραμορφώσεις του σχήματος της κοιλίας 	<ul style="list-style-type: none"> Ελάχιστα δεδομένα για φυσιολογικούς πληθυσμούς

κοιλία με μία λήψη χωρίς τους περιορισμούς της συμπίκνωσης των επιφανειών (foreshortening) και δεν απαιτεί γεωμετρικές υποθέσεις για την εκτίμηση του ΚΕ της ΑΚ. Αν και οι όγκοι της ΑΚ (τελοδιαστολικός - τελοσυστολικός) συστηματικά υποεκτιμώνται με την τρισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία σε σχέση με την καρδιακή μαγνητική τομογραφία, το ΚΕ της ΑΚ φαίνεται να παρουσιάζει καλή συσχέτιση με αυτή και είναι ανώτερο από την εκτίμησή του με τις δισδιάστατες υπερηχοκαρδιογραφικές τεχνικές ¹⁹⁹.

Επιπλέον, η χρήση παραγόντων ηχοαντίθεσης μπορεί να βελτιώσει την απεικόνιση των ενδοκαρδιακών ορίων και να βελτιώσει την ακρίβεια στην εκτίμηση του ΚΕ με τη δισδιάστατη

υπερηχοκαρδιογραφία, πλησιάζοντας εκείνη της τρισδιάστατης και προτείνεται η χρήση τους όταν τουλάχιστον δύο τμήματα του τοιχώματος της ΑΚ δεν είναι ορατά ²⁰⁰.

Τέλος, δεν πρέπει να συγχέεται η διατήρηση του ΚΕ με τη φυσιολογική συστολική λειτουργία της ΑΚ, μιας και, όπως ήδη αναφέρθηκε, ασθενείς με ΚΑδΚΕ παρουσιάζουν συστολική δυσλειτουργία που μπορεί να ανιχνευτεί είτε επεμβατικά με τη μέτρηση της συστολικής elastance ή μη επεμβατικά, με την ταχύτητα της συστολικής κίνησης του μιτροειδικού δακτυλίου με τη χρήση ιστικού Doppler, ή με την τεχνική της απεικόνισης της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης ^{18,128,201}.

Εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας

Η εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι του πρωτοκόλλου της υπερηχοκαρδιογραφικής εξέτασης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με δύσπνοια ή συμπτώματα και σημεία ΚΑ, τόσο λόγω του σημαντικού διαγνωστικού της ρόλου, όσο και λόγω της προγνωστικής της σημασίας ²⁰². Αρχικά για την υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας χρησιμοποιούταν κυρίως το παλμικό Doppler μέσω της ανάλυσης της διαμιτροειδικής ροής, αλλά με τη χρήση μόνο αυτής της παραμέτρου η ειδικότητα ήταν πολύ χαμηλή και υπήρχαν πολλοί περιορισμοί, έτσι ώστε να επικρατήσει λανθασμένα η άποψη ότι το υπερηχοκαρδιογράφημα είχε περιορισμένο ρόλο στην εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας. Σήμερα και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των ASE και ESE, διάφοροι υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες, που θα περιγραφούν στη συνέχεια, χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας, αυξάνοντας έτσι την ευαισθησία της μεθόδου και ολοένα πιο σπάνια χρειάζεται να καταφύγουμε σε καρδιακό καθετηριασμό, που αποτελεί και την εξέταση αναφοράς (gold standard).

Παλμικό Doppler

Διαμιτροειδική ροή

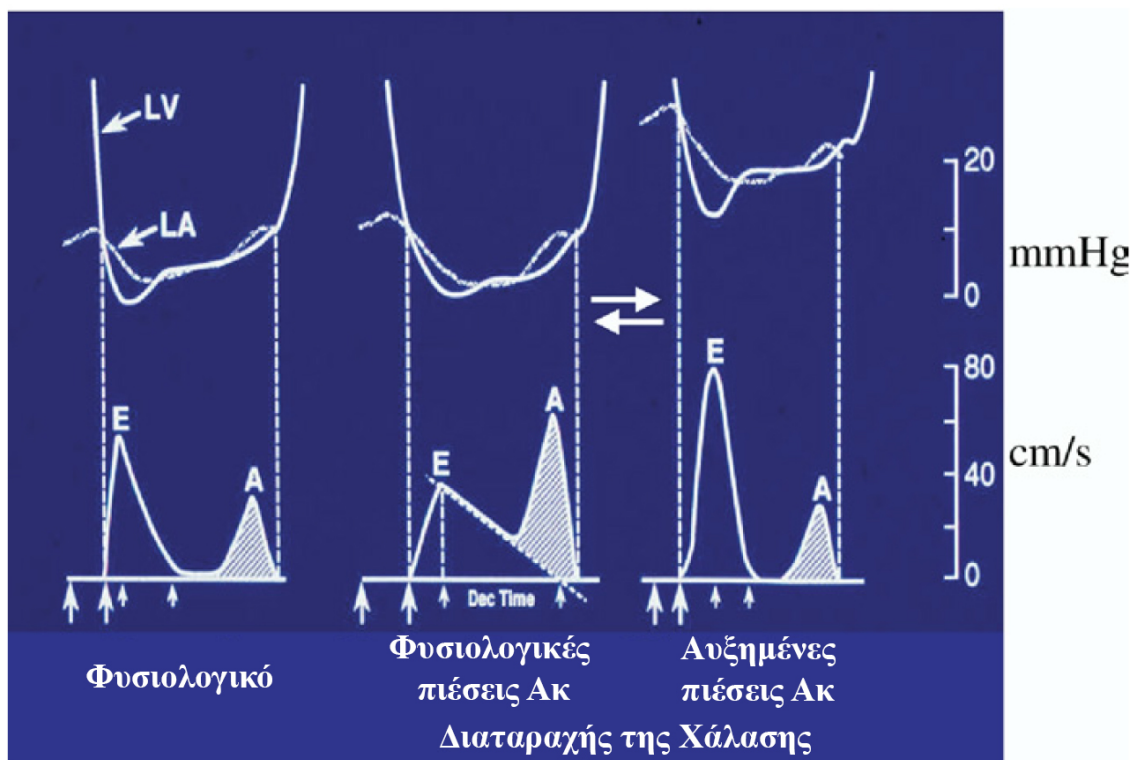
Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, οι ταχύτητες της διαμιτροειδικής ροής με τη χρήση παλμικού Doppler ήταν από τις πρώτες παραμέτρους της διαστολικής λειτουργίας που εκτιμήθηκαν υπερηχοκαρδιογραφικά και συνεχίζουν να έχουν σημαντικό ρόλο στην εκτίμηση της. Από τις

παραμέτρους που προκύπτουν από τις κυματομορφές της διαμιτροειδικής ροής με το παλμικό Doppler, ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν το έπαρμα της μέγιστης πρώιμης διαμιτροειδικής ταχύτητας πλήρωσης (E), το έπαρμα της ταχύτητας της ροής κατά την κολπική συστολή (A), ο λόγος αυτών των δύο ταχυτήτων (E/A), ο χρόνος επιβράδυνσης της πρώιμης διαμιτροειδικής ταχύτητας E (DT) και ο χρόνος ισογκωτικής χάλασης (IVRT) ²⁰².

Είναι τεκμηριωμένο ότι το έπαρμα E αντιπροσωπεύει κυρίως την κλίση πίεσης Ακ-ΑΚ κατά την πρώιμη διαστολική περίοδο και έτσι επηρεάζεται σημαντικά από το προφορτίο, τις διαταραχές στη χάλαση και την ενδοτικότητα της ΑΚ. Το έπαρμα A αντιπροσωπεύει την κλίση πίεσης Ακ-ΑΚ στην όψιμη διαστολική περίοδο, που επηρεάζεται από την ενδοτικότητα της ΑΚ και τη συστολική λειτουργία του Ακ, ενώ απουσιάζει χαρακτηριστικά σε κολπική μαρμαρυγή λόγω απουσίας κολπικής συστολής ²⁰³. Τεχνικά η κυματομορφή της διαμιτροειδικής ροής με το παλμικό Doppler γίνεται από την τομή των 4 κοιλοτήτων, με την τοποθέτηση ενός δείγματος όγκου 1-3 χιλιοστών μεταξύ των γλωχίνων της μιτροειδούς βαλβίδας. Έγχρωμο doppler μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την καλύτερη τοποθέτηση και ευθυγράμμιση της ακτίνας του Doppler με τη ροή, ειδικά σε περίπτωση διάτασης της ΑΚ, ενώ σωστό είναι να προηγείται η εφαρμογή συνεχούς doppler για την εκτίμηση των μέγιστων ταχυτήτων ²⁰⁴.

Ο DT είναι το χρονικό διάστημα από την κορυφή του επάρματος E μέχρι το σημείο που η επιβράδυνση της ροής συναντά το σημείο μηδέν και σχετίζεται με το χρόνο εξίσωσης των πιέσεων μεταξύ Ακ και ΑΚ. Επηρεάζεται δε από την χάλαση της ΑΚ, τις διαστολικές πιέσεις της ΑΚ μετά το άνοιγμα της μιτροειδούς βαλβίδας και την ενδοτικότητα της ΑΚ ^{202,204}.

Ο IVRT αποτελεί το χρονικό διάστημα από τη σύγκλειση της αορτικής βαλβίδας μέχρι την διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας και η μέτρησή του γίνεται με ταυτόχρονη καταγραφή του σήματος της ροής στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας και του σήματος της διαμιτροειδικής ροής, που επιτυγχάνεται καλύτερα από την κορυφαία τομή των πέντε κοιλοτήτων με τοποθέτηση μεγάλου όγκου δείγματος 3-5 χιλιοστών σε ενδιάμεση θέση μεταξύ αορτικής και μιτροειδούς



Σχήμα 11. Μεταβολές στην διαμυτροειδική ροή σε σχέση με τη μεταβολή της διαμυτροειδικής κλίσης πίεσης βαλβίδας. Ο IVRT επηρεάζεται και αυτός από τη χάλαση αλλά είναι εξαιρετικά ευαίσθητος στις μεταβολές τόσο του προφορτίου όσο και του μεταφορτίου ^{202,204}.

Άριστης ποιότητας κυματομορφές της διαμυτροειδικής ροής μπορούν να καταγραφούν σχεδόν σε όλους τους ασθενείς. Η μορφή της κυματομορφής μπορεί να αναγνωρίσει διαστολική δυσλειτουργία και να περιγράψει τη βαρύτητά της (**Σχήμα 11**). Η πρόωμη ή ήπια διαστολική δυσλειτουργία (τύπος I) χαρακτηρίζεται από επιβράδυνση της χάλασης της ΑΚ σε απουσία αυξημένων πιέσεων του Ακ με αποτέλεσμα την κλίση πίεσης Ακ-ΑΚ κατά την πρόωμη διαστολική περίοδο να μειώνεται και υπερηχοκαρδιογραφικά να απεικονίζεται ως μια μειωμένη ταχύτητα του κύματος E με αύξηση της ταχύτητας του κύματος A και με μειωμένο το λόγο E/A ($<0.8-1.0$). Ο DT και ο IVRT παρατείνονται (DT >240 ms και IVRT >90 ms) διότι καθυστερεί η πτώση της πίεσης της ΑΚ και αυτή η μορφή πλήρωσης αναφέρεται ως διαταραχή της χάλασης της ΑΚ ²⁰².

Με την πρόοδο της διαστολικής δυσλειτουργίας και τη μείωση της ενδοτικότητας της ΑΚ, η πίεση του Ακ αυξάνεται και ανακάμπτει η πρόωμη κλίση πίεσης Ακ-ΑΚ, με αποτέλεσμα την “ψευδοφυσιολογικοποίηση” της μορφής της κυματομορφής της διαμυτροειδικής ροής. Για τη

διαφορική διάγνωση από τη φυσιολογική συχνά χρησιμ. οποιούνται τεχνικές μείωσης του προφορτίου όπως η δοκιμασία Valsalva, όπου στη φυσιολογική καρδιά οι ταχύτητες E και A μειώνονται αντίστοιχα διατηρώντας σταθερό το λόγο E/A, ενώ στην ψευδοφυσιολογική μορφή πλήρωσης η μείωση της πίεσης του Ακ με τη δοκιμασία θα αποκαλύψει την υποκείμενη διαταραχή της διαστολικής λειτουργίας με την καταγραφή μορφολογίας τύπου διαταραχής της χάλασης. Κριτήρια για την ψευδοφυσιολογική μορφή της πλήρωσης αποτελούν ο λόγος E/A <1 κατά τη δοκιμασία Valsalva ή μια απόλυτη μείωση του λόγου >0,5 ή μια αύξηση της ταχύτητας A ²⁰².

Στη σοβαρού βαθμού διαστολική δυσλειτουργία η πίεση του Ακ είναι ιδιαίτερα αυξημένη, με αποτέλεσμα ο τύπος της διαστολικής πλήρωσης που ονομάζεται περιοριστικός να χαρακτηρίζεται από λόγο E/A >2 και μικρούς DT (<160 ms) και IVRT (<70 ms). Επιπρόσθετα, μερικές φορές μπορεί να καταγραφούν λιγότερο τυπικές μορφές πλήρωσης όπως τριφασική διαμιτροειδική ροή και συχνότερα καταγράφονται σε ηλικιωμένους ασθενείς με σοβαρή και μακροχρόνια υπέρταση ή ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια ²⁰².

Η μορφή της διαμιτροειδικής ροής είναι ικανή να προβλέψει την παρουσία διαστολικής δυσλειτουργίας και αυξημένων πιέσεων πλήρωσης σε ασθενείς με διατατική μυοκαρδιοπάθεια και μειωμένο KE και συσχετίζεται καλύτερα με τη λειτουργική κατάσταση και την πρόγνωση από το KE ²⁰⁵⁻²⁰⁷. Αντίθετα, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και σε εκείνους με υπερτροφική καρδιοπάθεια και KE ≥50%, η συσχέτισή της με τις αιμοδυναμικές παραμέτρους και η προβλεπτική της αξία είναι πολύ μικρή ^{75,208}.

Συγκεκριμένα, σε μια μελέτη σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ που συμπεριλάμβανε και αιμοδυναμική εκτίμηση των πιέσεων πλήρωσης, η μορφή της μιτροειδικής πλήρωσης με το παλμικό Doppler είχε ευαισθησία μόνο 70% στο να ανιχνεύσει τη διαστολική δυσλειτουργία ²⁰⁹. Αυτή η διαφοροποίηση στα ευρήματα σχετίζεται με την εξάρτηση της ταχύτητας E τόσο από την πίεση του Ακ όσο και από τη χάλαση της ΑΚ. Στους ασθενείς με ΚΑμΚΕ η χάλαση είναι αναμενόμενα επηρεασμένη και συνεπώς η ταχύτητα E και ο λόγος E/A εξαρτώνται κυρίως από την

πίεση του Ακ, ενώ στους ασθενείς με ΚΑδΚΕ, η χάλαση είναι ποικιλοτρόπως παρατεταμένη^{75,208,210} και έτσι η ταχύτητα Ε συνεχίζει να εξαρτάται από τη χάλαση και από την πίεση του Ακ. Η ηλικία, η φλεβοκομβική ταχυκαρδία, οι διαταραχές αγωγής και η μιτροειδική ανεπάρκεια επίσης επηρεάζουν τη διαμιτροειδική ροή ανεξάρτητα από τη διαστολική λειτουργία και προκαλούν σύγχυση στην εκτίμησή της^{203,211}.

Ροή στις πνευμονικές φλέβες

Οι πνευμονικές φλέβες εκβάλλουν στο άνω τμήμα του οπίσθιου τοιχώματος του Ακ και οι μεν αριστερές (άνω και κάτω) εισέρχονται εντός του Ακ πλαγίως, ενώ οι δεξιές (άνω και κάτω) περισσότερο κάθετα. Για την καταγραφή της ροής των πνευμονικών φλεβών, από την κορυφαία τομή τεσσάρων κοιλοτήτων τοποθετείται όγκος δείγματος του παλμικού Doppler μεγέθους 3-4 χιλιοστών, 1-2 εκατοστά μέσα στην πνευμονική φλέβα, ενώ το έγχρωμο Doppler μπορεί να βοηθήσει στην καθοδήγηση του δείγματος όγκου. Ικανοποιητική διαθωρακική καταγραφή της κυματομορφής της ροής των πνευμονικών φλεβών επιτυγχάνεται στο 70 - 80% των ασθενών. Σε δύσκολες περιπτώσεις η χρήση παραγόντων ηχοαντίθεσης βελτιώνει το σήμα της καταγραφής. Η τοποθέτηση του δείγματος όγκου έξω από την πνευμονική φλέβα οδηγεί σε υποεκτίμηση της ανάστροφης ταχύτητας της κολπικής συστολής και πρέπει να αποφεύγεται²⁰².

Η κυματομορφή της ροής των πνευμονικών φλεβών παρουσιάζει τριφασική μορφή στα φυσιολογικά άτομα με μια συστολική (PVS), μια διαστολική (PVD) και μια ανάστροφη κολπική ταχύτητα (PVA_r). Η συστολική ταχύτητα μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως σε παρατεταμένο PR διάστημα, να είναι διφασική (PVS1 και PVS2). Το αρχικό PVS1 εμφανίζεται πρώιμα στη συστολή και αποδίδεται στη χάλαση του Ακ, που προκαλεί μείωση της πίεσης του Ακ και αύξηση της φλεβοκολπικής κλίσης και συνεπώς αύξηση της ροής των πνευμονικών φλεβών. Το δεύτερο στοιχείο (PVS2) αντιστοιχεί στη μεσο-τελοσυστολή και οφείλεται στην φλεβοκολπική κλίση πίεσης. Για την εκτίμηση του λόγου συστολικής προς διαστολικής ταχύτητας χρησιμοποιείται το PVS2^{202,204}.

Η διαστολική ταχύτητα (PVD) συμπίπτει χρονικά με τη διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας και την παθητική κένωση του Ακ που ακολουθεί την ταχεία πλήρωση της ΑΚ (κύμα Ε της διαμιτροειδικής ροής). Η PVD είναι το κυρίαρχο στοιχείο σε νεαρά υγιή άτομα αλλά μειώνεται με την ηλικία ανάλογα με την πρόιμη διαμιτροειδική ταχύτητα Ε και επιπλέον εξαρτάται από τη χάλαση της ΑΚ, την κοιλοτική ακαμψία και τις πιέσεις του Ακ. Όταν η πίεση του Ακ είναι αυξημένη παρατηρείται μείωση του PVS λόγω αύξησης του μεταφορτίου του Ακ και αύξηση του PVD παράλληλα με την αύξηση του διαμιτροειδικού Ε, ενώ ο λόγος PV S/D είναι <1 ^{97,202,204}.

Κατά τη διάρκεια της κολπικής συστολής, στην όψιμη διαστολική περίοδο η πίεση του Ακ αυξάνεται και όταν ξεπεράσει την πίεση των πνευμονικών φλεβών προκαλεί μια μικρή ανάστροφη ροή από τον Ακ προς τις πνευμονικές φλέβες που καταγράφεται με το κύμα της ανάστροφης ταχύτητας (PVA_r) που συμπίπτει χρονικά με το κύμα της ταχύτητας Α της διαμιτροειδικής ροής. Το PVA_r επηρεάζεται από τη συσπαστικότητα του Ακ, την ενδοτικότητα και την διαστολική πίεση της ΑΚ (κολπικό μεταφορτίο), την ενδοτικότητα του Ακ και το κολπικό προφορτίο. Σε αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της ΑΚ η ταχύτητα του ανάστροφου κύματος PVA_r καθώς και η διάρκειά του αυξάνονται, όπως αυξάνεται και η διαφορά μεταξύ της διάρκειας του PVA_r και της διάρκειας του κύματος Α της διαμιτροειδικής ροής (Ar-A_{dur}) ^{202,212,213}.

Σε φυσιολογικά άτομα η ταχύτητα PVA_r δεν υπερβαίνει τα 35 cm/s ενώ η χρονική διαφορά Ar-A_{dur} είναι <30 ms. Η χρονική διαφορά Ar-A_{dur} είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας, μιας και αποτελεί την μόνη ανεξάρτητη από την ηλικία ένδειξη αυξημένων πιέσεων κατά τη διάρκεια του κύματος Α και μπορεί να διακρίνει τα άτομα με φυσιολογική χάλαση της ΑΚ σε εκείνα με φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης και σε αυτά με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της ΑΚ αλλά φυσιολογικές μέσες πιέσεις Ακ. Επίσης, δεν μπορεί να προσδιοριστεί λόγω απουσίας κολπικής συστολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και δεν είναι αξιόπιστη σε ασθενείς με φλεβοκομβική ταχυκαρδία ή παρατεταμ ένο πρώτου βαθμ ού κολποκοιλιακό αποκλεισμό, ενώ σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ μια χρονική διαφορά Ar-A_{dur} >30 ms

αποτελεί αξιόπιστη μέτρηση για την εκτίμηση αυξημένων πιέσεων πλήρωσης ΑΚ ²⁰².

Ταχύτητα εξάπλωσης της διαμιτροειδικής ροής με έγχρωμη Doppler μονοδιάστατη ηχοκαρδιογραφία

Η έγχρωμη Doppler μονοδιάστατη υπερηχοτομογραφία (color M-mode) επιτρέπει την εκτίμηση του ρυθμού μετάδοσης της αιματικής ροής από το στόμιο της μιτροειδούς βαλβίδας μέχρι την κορυφή της ΑΚ με τον προσδιορισμό της ταχύτητας εξάπλωσης της διαμιτροειδικής ροής (Velocity propagation, V_p). Αντίστοιχα με τη διαμιτροειδική ροή η φυσιολογική ενδοκοιλιακή πλήρωση κυριαρχείται από ένα πρώιμο κύμα και ένα όψιμο που προκαλείται από την κολπική συστολή. Μεγαλύτερη σημασία στη μελέτη της διαστολικής λειτουργίας έχει το κύμα της πρώιμης διαστολικής πλήρωσης διότι οι μεταβολές του σχετίζονται με μεταβολές της χάλασης ²⁰³.

Σε φυσιολογική κοιλία το κύμα της πρώιμης πλήρωσης εξαπλώνεται γρήγορα προς την κορυφή, με οδηγό δύναμη που δρα «αναρροφητικά» την κλίση πίεσης μεταξύ της βάσης και της κορυφής της ΑΚ, που οφείλεται στις δυνάμεις αποκατάστασης και ελαστικής επαναφοράς και τη χάλαση της ΑΚ. Σε ΚΑ καθώς και σε ισχαιμία παρατηρείται μια μείωση της ταχύτητας εξάπλωσης, που οφείλεται σε μειωμένη «αναρρόφηση» της ΑΚ. Βέβαια, εκτός από τις «αναρροφητικές» δυνάμεις που αναπτύσσονται, η ταχύτητα της εξάπλωσης της ροής στην ΑΚ εξαρτάται και από τις δυνάμεις αδράνειας, το ιξώδες του αίματος, τη γεωμετρία και τη συστολική λειτουργία της ΑΚ καθώς και από το συστολικό δυσυγχρονισμό. Εκτός αυτού, η ροή συμβαίνει σε διάφορες και συνεχώς μεταβαλλόμενες κατευθύνσεις, δημιουργώντας σύνθετο στροβιλώδες μωσαϊκό ^{202,203,214}.

Η καταγραφή της V_p γίνεται από την κορυφαία τομή των τεσσάρων κοιλοτήτων με τη χρήση έγχρωμου δισδιάστατου Doppler και ο δείκτης της καταγραφής M-mode τοποθετείται στο κέντρο της στήλης της ροής αίματος από τη μιτροειδή βαλβίδα προς την κορυφή της ΑΚ. Έπειτα ρυθμίζεται η κλίμακα των ταχυτήτων στα κατώτερα του ορίου Nyquist, ώστε η κεντρική μέγιστη ταχύτητα να είναι χρώματος μπλε. Η V_p αντιστοιχεί στην κλίση της πρώτης αναδίπλωσης (aliasing) της ταχύτητας κατά την πρώιμη πλήρωση και μετράται από τη μιτροειδή βαλβίδα μέχρι 4 εκατοστά

μέσα στην κοιλότητα της ΑΚ. Εναλλακτικά, μετριέται η κλίση της μετάβασης από το σημείο που απουσιάζει το χρώμα μέχρι εκεί που εμφανίζεται ²⁰².

Φυσιολογικές τιμές V_p θεωρούνται εκείνες >50 cm/s, ενώ μειώνονται σε διαταραχή της χάλασης και όταν εκφράζεται ως λόγος με την πρώιμη διαμιτροειδική ταχύτητα (E/V_p) τότε συσχετίζεται με τις πιέσεις του Ακ ²⁰². Τιμές $E/V_p >2,5$ προβλέπουν τιμές πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών >15 mmHg με ικανοποιητική ακρίβεια ²¹⁵. Αυτές οι συσχετίσεις όμως φαίνονται να έχουν εφαρμογή περισσότερο σε ασθενείς με μειωμένο ΚΕ παρά σε εκείνους με διατηρημένο ΚΕ της ΑΚ, επειδή η V_p εξαρτάται από τη συστολική απόδοση και μπορεί να διατηρείται αυξημένη παρά τη διαταραχή χάλασης σε αυτούς τους ασθενείς ^{216,217}. Τέλος, μελέτες αναφέρουν μια θετική επίδραση του προφορτίου τόσο στους ασθενείς με διατηρημένο ΚΕ όσο και σε εκείνους με μειωμένο ΚΕ ^{218,219}.

Ιστικό Doppler στο μιτροειδικό δακτύλιο

Το ιστικό Doppler (TDI) αποτελεί μια νεότερη τεχνική στην οποία αποκλείονται τα χαμηλής έντασης και υψηλής ταχύτητας υψίσυχνα σήματα, όπως εκείνα που προκαλούνται από τα κινούμενα ερυθρά αιμοσφαίρια του αίματος, με αποτέλεσμα να απεικονίζονται μόνο τα υψηλής έντασης σήματα, τα οποία προέρχονται από την κίνηση του μυοκαρδίου και των καρδιακών βαλβίδων. Αυτά τα σήματα αποδίδονται με τη μορφή κυματομορφών ταχύτητας με το παλμικό TDI, που κυρίως χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη λόγω των πολλών μελετών επικύρωσης της τεχνικής που υπάρχουν ή με τη μορφή έγχρωμων δισδιάστατων εικόνων με το έγχρωμο TDI, που βρίσκει όμως περιορισμένη εφαρμογή και δε συστήνεται ²⁰².

Το παλμικό TDI είναι μια απλή, ταχεία και άμεση καταγραφή των ταχυτήτων της καρδιακής κίνησης, που παρουσιάζει μεγάλη επαναληψιμότητα και υψηλή χρονική αλλά χαμηλή χωρική διακριτική ικανότητα, που επιτρέπει από τη μία τον ακριβή χρονισμό των καρδιακών φαινομένων αλλά περιορισμένη διαγνωστική ακρίβεια με τη μεμονωμένη χρήση της. Παρουσιάζει δε σχετικά μικρή εξάρτηση από το προφορτίο, τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής

συχνότητας. Εμφανίζει ικανοποιητική συσχέτιση με τη χρονική σταθερά «τ» της χάλασης και με τα νατριουρητικά πεπτίδια (BNP) και επιτρέπει την ανίχνευση και ποσοτικοποίηση της συνολικής και τμηματικής διαστολικής λειτουργίας της ΑΚ, ενώ η καταγραφή στον ίδιο καρδιακό κύκλο των συστολικών και διαστολικών μυοκαρδιακών ταχυτήτων συμβάλει στην εκτίμηση της συνολικής λειτουργίας της ΑΚ ^{210,220,221}.

Η καταγραφή του παλμικού TDI γίνεται από τις κορυφαίες τομές για να καταγραφούν οι ταχύτητες της κίνησης του μιτροειδικού δακτυλίου. Το δείγμα όγκου τοποθετείται στο επίπεδο ή 1 εκατοστό εντός της διαφραγματικής και της πλάγιας θέσης του μιτροειδικού δακτυλίου. Οι κυματομορφές του παλμικού TDI στον μιτροειδικό δακτύλιο μπορούν να καταγραφούν σχεδόν σε όλους τους ασθενείς (>95%), ανεξάρτητα από την ποιότητα της απεικόνισης στη δισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία. Η κυματομορφή περιλαμβάνει το κύμα της συστολικής ταχύτητας (s') και τα κύματα της πρώιμης (E' ή e') και της όψιμης (A' ή a') διαστολικής ταχύτητας του μιτροειδικού δακτυλίου ^{202,203}. Για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας συστήνεται η καταγραφή της κυματομορφής τουλάχιστον από τη διαφραγματική και την πλάγια θέση του μιτροειδικού δακτυλίου και να υπολογίζεται και η μέση τιμή των διαστολικών ταχυτήτων, με δεδομένο το ότι αυτές επηρεάζονται από την τμηματική λειτουργικότητα της ΑΚ. Άλλες παράμετροι που προκύπτουν από το παλμικό TDI είναι ο λόγος πρώιμης προς όψιμης διαστολικής ταχύτητας (e'/a') και ο λόγος του κύματος E της διαμιτροειδικής ροής με παλμικό Doppler προς το κύμα e' του TDI (E/e') ²⁰².

Επίσης, το χρονικό διάστημα από το σύμπλεγμα QRS μέχρι την έναρξη του κύματος E της διαμιτροειδικής ροής με παλμικό Doppler αφαιρούμενο από το αντίστοιχο χρονικό διάστημα από το σύμπλεγμα QRS μέχρι την έναρξη του e' του παλμικού TDI (ή από την έναρξη του E μέχρι την έναρξη του e' - T_{E-e'}) μπορεί να παρέχει επιπλέον πληροφορίες για τη διαστολική λειτουργία σε ειδικές ομάδες πληθυσμού. Συγκεκριμένα, όσο πιο παρατεταμένη είναι η χάλαση, τόσο πιο παρατεταμένο είναι και το χρονικό διάστημα T_{E-e'}, σε αντίθεση με τα φυσιολογικά άτομα όπου τα

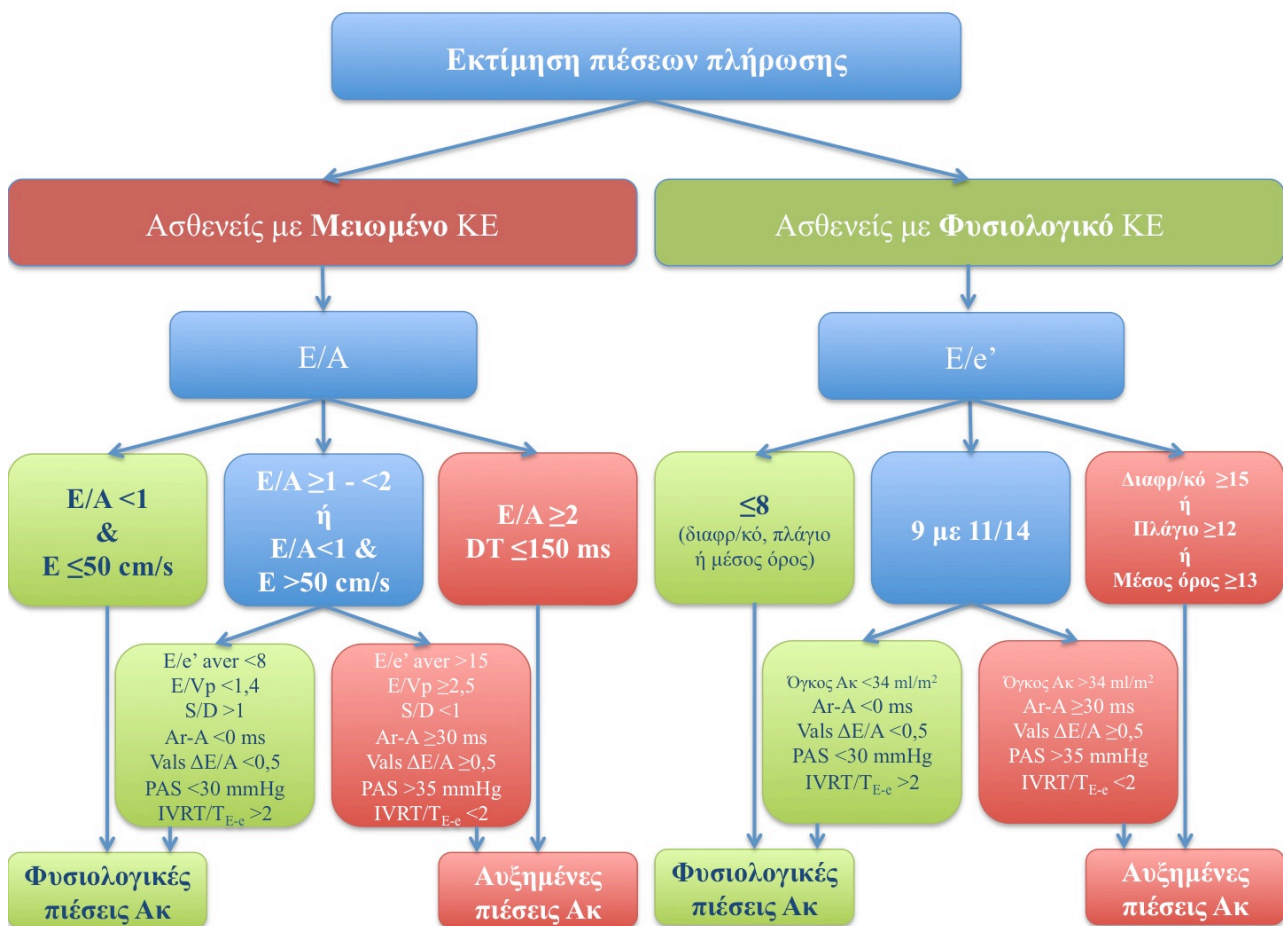
κύματα χρονικά καταγράφονται σχεδόν ταυτόχρονα. Επίσης, σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς και φυσιολογική χάλαση της ΑΚ λόγω της αυξημένης ροής διαμέσου της ανεπαρκούς βαλβίδας, ο λόγος $IVRT/T_{E-e'} < 2$ σχετίζεται με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης^{203,222}.

Η ταχύτητα του κύματος e' εξαρτάται από τη χάλαση της ΑΚ, το προφορτίο, τη συστολική λειτουργία και την ελάχιστη πίεση στην ΑΚ. Συγκεκριμένα το προφορτίο έχει ελάχιστη επίδραση στην ταχύτητα e' επί διαταραχής της χάλασης ενώ σε φυσιολογική ή επαυξημένη χάλαση το προφορτίο προκαλεί αύξηση της ταχύτητας e' ^{219,223-225}. Συνεπώς, σε ασθενείς με καρδιακή νόσο η ταχύτητα e' μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να διορθώσει την επίδραση της χάλασης της ΑΚ στην ταχύτητα E της διαμιτροειδικής ροής και ο λόγος E/e' μπορεί να εφαρμοστεί για να προβλέψει τις πιέσεις πλήρωσης²⁰².

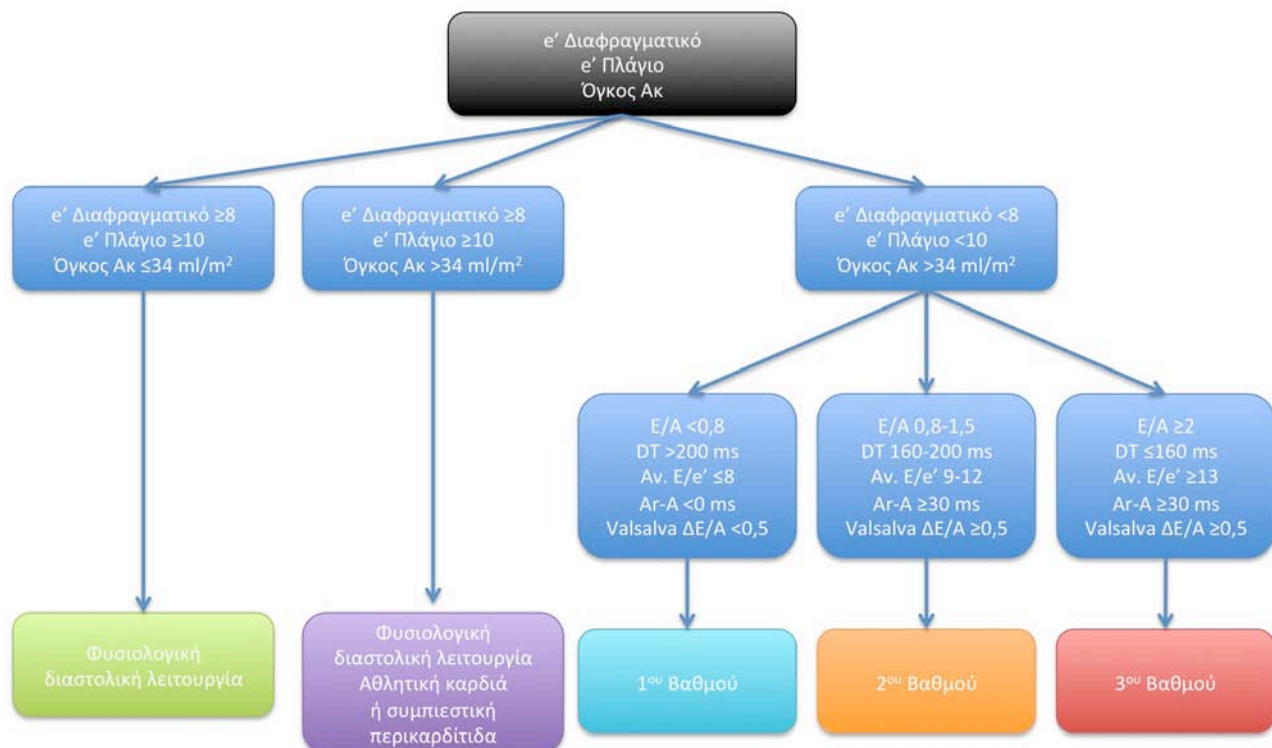
Η ταχύτητα του κύματος a' εξαρτάται από τη συστολική λειτουργία του Ακ και την τελοδιαστολική πίεση της ΑΚ. Έτσι, η απουσία συστολής του Ακ, όπως σε κολπική μαρμαρυγή, προκαλεί απουσία του κύματος της ταχύτητας a' , ενώ μια αύξηση των τελοδιαστολικών πιέσεων της ΑΚ προκαλεί μια μείωση της ταχύτητας a' ²⁰².

Είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται η μέση ταχύτητα e' που προκύπτει από τις ταχύτητες e' στη διαφραγματική και στην πλάγια θέση του μιτροειδικού δακτυλίου για την πρόβλεψη των πιέσεων πλήρωσης της ΑΚ, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που καταγράφονται τμηματικές διαταραχές κινητικότητας των τοιχωμάτων της ΑΚ²¹⁵.

Το διαφραγματικό e' είναι συνήθως μικρότερο από το πλάγιο και ο λόγος E/e' από τις ταχύτητες της διαφραγματικής θέσης είναι συνήθως μεγαλύτερος από εκείνον της πλάγιας θέσης, με εξαίρεση την περιοριστική περικαρδίτιδα στην οποία το διαφραγματικό e' είναι αυξημένο και διαφορετικά όρια έχουν προσδιοριστεί για κάθε θέση. Έτσι, ένας λόγος $E/e' \leq 8$ (για τη διαφραγματική, πλάγια θέση ή για το μέσο όρο) συνήθως σχετίζεται με φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης της ΑΚ, ενώ ένας λόγος ≥ 15 για τη διαφραγματική ή ≥ 12 για την πλάγια θέση ή ≥ 13 για το μέσο όρο σχετίζεται με αυξημένες²²⁶. Για ενδιάμεσες τιμές, ο λόγος E/e' δεν είναι χρήσιμος



Σχήμα 12. Υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση των πιέσεων πλήρωσης σε ασθενείς με μειωμένο και φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) με βάση τις συστάσεις των ASE και ESE (Προσαρμοσμένο από *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(2):107-33)



Σχήμα 13. Ταξινόμηση της βαρύτητας της διαστολικής δυσλειτουργίας με βάση τις συστάσεις των ASE και ESE (Προσαρμοσμένο από *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(2):107-33)

στην εκτίμηση των πιέσεων πλήρωσης και επιπλέον παράμετροι πρέπει να προσδιοριστούν. Σύμφωνα με πρόσφατες δημοσιεύσεις, σε ασθενείς με φυσιολογικό ΚΕ της ΑΚ και χωρίς τμηματικές διαταραχές τοιχωματικής κινητικότητας ο λόγος E/e' από την πλάγια θέση έχει καλύτερη συσχέτιση με τις πιέσεις πλήρωσης και τις αιμοδυναμικές παραμέτρους της ακαμψίας της ΑΚ που προκύπτουν επεμβατικά ^{209,215}. Επίσης, ο λόγος E/e' δεν είναι αξιόπιστος για την εκτίμηση των πιέσεων πλήρωσης σε φυσιολογικά άτομα (χωρίς ιστορικό καρδιακής νόσου, φυσιολογική δομικά και λειτουργικά καρδιά) γιατί το e' όπως ήδη ειπώθηκε επηρεάζεται από το προφορτίο σε αυτά τα άτομα, σε ασθενείς με σοβαρή ασβέστωση της μιτροειδούς, με μιτροειδική στένωση, με χειρουργικά τοποθετημένο δακτύλιο στη μιτροειδή και με προσθετικές βαλβίδες καθώς και σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς ²⁰². Στα **Σχήματα 12 και 13**

Πίνακας 18. Ταξινόμηση διαστολικής δυσλειτουργίας με βάση τα Doppler υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα

	Φυσιολογική	Ήπια (Διαταραχή Χάλασης)	Μέτρια (Ψευδοφυσιολογική)	Σοβαρή (Αναστρέψιμη περιοριστική)	Σοβαρή (μη αναστρέψιμη περιοριστική)
Χάλαση ΑΚ	Φυσιολογική	↓	↓	↓	↓
Πίεση Ακ	Φυσιολογική	Φυσιολογική	↑	↑↑	↑↑↑
E/A	≥0,8	<0,8	0,8-2	≥2	≥2
DT (ms)	<240	>240	160-200	<160	<160
ΔE/A Valsalva	<0,5	<0,5	≥0,5	≥0,5	<0,5
IVRT(ms)	70-90	>90	<90	<70	<70
e' διαφραγματικό (cm/s)	≥8	<8	<8	<8	<8
e' πλάγιο (cm/s)	≥10	<10	<10	<10	<10
E/e' διαφραγματικό	<8	<8	≥8-14	≥15	≥15
E/e' πλάγιο	<8	<8	≥8-11	≥12	≥12
E/e' μέσος όρος	<8	<8	≥8-12	≥13	≥13
S/D	>1	>1	<1	<1	<1
PVA (cm/s)	<30	<30	>35	>35	>35
PV A-A (ms)	<30	<30	≥30	≥30	≥30

Σημείωση: ΑΚ: αριστερή κοιλία, Ακ: αριστερός κόλπος, DT: χρόνος επιβράδυνσης πρώιμης διαστολικής ροής, IVRT: χρόνος ισογκωτικής χάλασης, S/D: λόγος συστολικής προς διαστολικής ταχύτητας ροής πνευμονικών φλεβών, PVA: ταχύτητα ανάστροφου διαστολικού κύματος Α ροής πνευμονικών φλεβών, PVA-A: χρονική διαφορά διάρκειας ανάστροφου Α ροής πνευμονικών φλεβών και Α διαμιτροειδικής ροής

παρουσιάζονται οι αλγόριθμοι για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας σε ασθενείς με μειωμένο και διατηρημένο ΚΕ της ΑΚ και την ταξινόμηση της βαρύτητας της διαστολικής δυσλειτουργίας σύμφωνα με τις συστάσεις των ASE και ESE ²⁰². Επίσης, στον **Πίνακα 18** παρουσιάζεται η ταξινόμηση της διαστολικής δυσλειτουργίας με βάση τους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες.

Νεότερες τεχνικές για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας

Η απεικόνιση της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης με τεχνικές TDI ή speckle tracking μπορεί να εκτιμήσει την μυοκαρδιακή σύσπαση και χάλαση στο επίμηκες (longitudinal), ακτινικό (radial) και κυκλοτερές (circumferential) επίπεδο. Μελέτες σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ με τη χρήση της τεχνικής της απεικόνισης της παραμόρφωσης έδειξαν μειωμένη συστολική παραμόρφωση και στα τρία επίπεδα (επίμηκες, ακτινικό και κυκλοτερές), υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι η συστολική λειτουργία είναι επηρεασμένη και στους ασθενείς με ΚΑδΚΕ, ενώ νεότερα δεδομένα προτείνουν ότι η σφαιρική συστολική παραμόρφωση (global strain) θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση μεταξύ ασθενών με ασυμπτωματική διαστολική δυσλειτουργία και ΚΑδΚΕ ^{15,18,184}.

Επίσης, σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη, φαίνεται να υπάρχει μια αντίστροφη συσχέτιση του σφαιρικού διαστολικού ρυθμού παραμόρφωσης της ΑΚ κατά την ισογκωτική χάλαση (SR_{IVR}) και του «τ» (της χρονικής σταθεράς της χάλασης της ΑΚ), καθιστώντας τον ως δείκτη χάλασης της ΑΚ, ενώ ο λόγος E/SR_{IVR} παρουσιάζει μια θετική συσχέτιση με την πίεση ενσφηνώσεως των πνευμονικών τριχοειδών με τιμή του λόγου >236 να σχετίζεται με πίεση >15 mmHg με ευαισθησία 100% και ειδικότητα 78% ¹⁸¹.

Τέλος, η συστροφή και η αποσυστροφή της ΑΚ είναι σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν τις πιέσεις πλήρωσης αυτής. Η συστροφή οφείλεται στο άθροισμα των αντίθετων περιστροφών της βάσης και της κορυφής της καρδιάς κατά την κοιλιακή συστολή και αποτελεί μια διαδικασία κατά την οποία αποθηκεύεται ενέργεια κατά τη συστολή και αυξάνεται η ελαστική επαναφορά κατά την πρώιμη διαστολή, ώστε να ενισχύεται η διαστολική αποσυστροφή και η

αρνητική κλίση πίεσης μεταξύ Ακ και ΑΚ, οδηγώντας στην πρόωπη παθητική πλήρωση της ΑΚ ⁹².

Επίσης, η συστροφή της ΑΚ φαίνεται να έχει καθοριστικό ρόλο στη φυσιολογική συστολική λειτουργία και η διαστολική αποσυστροφή συνεισφέρει στην πλήρωση της ΑΚ μέσω της δημιουργίας συνθηκών αναρρόφησης. Θεωρείται ότι η μείωση της αποσυστροφής της ΑΚ με εξασθένιση ή απώλεια της διαστολικής αναρρόφησης συμμετέχουν στη διαστολική δυσλειτουργία στο νοσούν μυοκάρδιο. Επίσης, η συστροφή και αποσυστροφή της ΑΚ είναι αυξημένες σε ασθενείς με πρόωπη διαστολική δυσλειτουργία παρά τη διαταραχή της χάλασης και είναι πιθανό να αποτελούν αντιρροπιστικό μηχανισμό για την απώλεια της επιμήκους απόδοσης που παρατηρείται στους ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία και ΚΑΔΚΕ ²²⁷.

Συνεπώς, η συστροφή και η αποσυστροφή μπορεί να προσφέρει πρώιμες πληροφορίες διαταραγμένης διαστολικής λειτουργίας που προηγούνται εκείνων που ανιχνεύονται με τις παραδοσιακές Doppler τεχνικές. Προς το παρόν δε συνιστώνται ως εξετάσεις ρουτίνας και επιπλέον μελέτες απαιτούνται για να προσδιορίσουν το ρόλο τους στην εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας στην κλινική πράξη ²⁰³.

Διαστολική δοκιμασία φόρτισης

Ένας αριθμός ασθενών με διαστολική δυσλειτουργία εμφανίζει συμπτώματα κατά την άσκηση λόγω της προκαλούμενης αύξησης των πιέσεων πλήρωσης που απαιτούνται στην άσκηση για να διατηρηθεί ικανοποιητική η πλήρωση της ΑΚ και ο όγκος παλμού, γι' αυτό και είναι σημαντικό να εκτιμάται η ανταπόκριση των πιέσεων πλήρωσης της ΑΚ στην άσκηση ²²⁸.

Για την εκτίμηση των πιέσεων πλήρωσης στην άσκηση εκτελείται διαστολική υπερηχοκαρδιογραφική δοκιμασία φόρτισης (με άσκηση ή φαρμακευτικά με έγχυση δοβουταμίνης), με τον πιο συχνά μη επεμβατικό δείκτη που χρησιμοποιείται να είναι ο λόγος E/e' και πιο συγκεκριμένα οι μεταβολές του κατά τη φόρτιση. Έτσι, ενώ σε άτομα με φυσιολογική χάλαση οι ταχύτητες E και e' αυξάνονται αναλογικά με αποτέλεσμα να διατηρείται σταθερός ο λόγος E/e' , σε ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία παρατηρείται μια προοδευτική αύξηση της

ταχύτητας e' στην άσκηση που είναι μικρότερη από εκείνη της ταχύτητας E ώστε ο λόγος E/e' να αυξάνεται ^{229,230}. Η αξιοπιστία του λόγου E/e' στην εκτίμηση των πιέσεων πλήρωσης στην άσκηση ελέγχθηκε και σε μια μελέτη που αφορούσε αιμοδυναμική καταγραφή μετά από καρδιακό καθετηριασμό παράλληλα με την Doppler υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη ²³¹.

Η διαστολική υπερηχοκαρδιογραφική δοκιμασία φόρτισης είναι χρήσιμη σε ασθενείς με ανεξήγητη δύσπνοια που παρουσιάζουν ήπια διαστολική δυσλειτουργία και φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης σε ηρεμία. Παρόλα αυτά δεν συστήνεται ως εξέταση ρουτίνας κυρίως λόγω των περιορισμών που παρουσιάζει ιδιαίτερα σε ασθενείς με τμηματικές διαταραχές τοιχωματικής κινητικότητας, μιτροειδική βαλβιδοπάθεια και κολπική μαρμαρυγή ²⁰².

Αριστερός κόλπος

Ο Ακ έχει ανώμαλο κυβοειδές σχήμα και υποδέχεται μέσω των πνευμονικών φλεβών το αίμα από τη δεξιά κοιλία αφού πρώτα διέλθει από τους πνεύμονες. Η πίεση του είναι χαμηλή (5-10 mmHg) και αντιστοιχεί στη φυσιολογική τελοδιαστολική πίεση της ΑΚ και η λειτουργία του διακρίνεται σε 3 φάσεις:

- την συστολική πλήρωση ή φάση εναποθήκευσης (reservoir), που αντιστοιχεί χρονικά στην κοιλιακή συστολή και την ισογκοτική χάλαση όταν οι κολποκοιλιακές βαλβίδες είναι κλειστές και οι κόλποι διατείνονται υποδεχόμενοι τη ροή του αίματος από τις πνευμονικές φλέβες
- την διαστολική πλήρωση ή φάση παθητικής κένωσης (conduit), που αρχίζει με την διάνοιξη των κολποκοιλιακών βαλβίδων και τελειώνει πριν την σύσπαση του κόλπου και
- την κολπική συστολή ή φάση ενεργητικής κένωσης (pump), που αντιστοιχεί χρονικά στο τέλος της διαστολής και συντελεί στην διατήρηση ικανοποιητικού τελοδιαστολικού όγκου στην ΑΚ ²³².

Η εκτίμηση του μεγέθους, του όγκου αλλά και της λειτουργικότητας του Ακ φαίνεται να έχει σημαντική σημασία στην αξιολόγηση της διαστολικής λειτουργίας, διότι έχει παρατηρηθεί μια

σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αναδιαμόρφωσης του Ακ και των υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών και αυτής. Ειδικά το μέγεθος του Ακ θεωρείται ως δείκτης χρόνια αυξημένων πιέσεων πλήρωσης της ΑΚ και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μια από τις παραμέτρους για να υποστηρίξει τη διάγνωση της ΚΑΔΚΕ ²³³.

Έτσι, σε απουσία μιτροειδικής βαλβιδοπάθειας ή κολπικής αρρυθμίας η διάταση ή/και η μείωση της συσπαστικότητας του Ακ σχετίζονται με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης, ενώ ο φυσιολογικός σε μέγεθος και υπερκινητικός Ακ σχετίζεται με μειωμένη πρώιμη πλήρωση και διαταραχή της χάλασης. Πιο αναλυτικά, σε διαταραχή χάλασης της ΑΚ παρατηρείται χαμηλότερη πρώιμη διαστολική κολποκοιλιακή κλίση πίεσης και μια μείωση του όγκου της φάσης της παθητικής κένωσης, ενώ οι φάσεις της εναποθήκευσης και σύσπασης ενισχύονται ώστε να διατηρήσουν βέλτιστο τον τελοδιαστολικό όγκο και φυσιολογικό τον όγκο παλμού ²³⁴.

Η μέτρηση του όγκου του Ακ είναι εύκολα εφικτή και αξιόπιστη στις περισσότερες υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες, με πιο ακριβείς τις μετρήσεις που λαμβάνονται από τις κορυφαίες τομές των 4 και 2 κοιλοτήτων ¹⁹⁸. Δεδομένα από μελέτες παρατήρησης σε ασθενείς χωρίς ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής ή σημαντικής βαλβιδοπάθειας έδειξαν ότι όγκος Ακ προσαρμοσμένος την επιφάνεια σώματος $\geq 34 \text{ ml/m}^2$ αποτελεί ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα θανάτου, ΚΑ, κολπικής μαρμαρυγής και ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ²³⁵.

Εντούτοις πρέπει να αναγνωριστεί ότι διάταση του Ακ παρατηρείται και σε καταστάσεις με βραδυκαρδία, διάταση και των τεσσάρων κοιλοτήτων, αναιμία, καταστάσεις υψηλής παροχής, κολπικής μαρμαρυγής ή περυγισμού και σημαντικής μιτροειδικής βαλβιδοπάθειας απουσία διαστολικής δυσλειτουργίας, ενώ συχνά παρατηρείται σε αθλητές υψηλών επιδόσεων απουσία καρδιαγγειακής νόσου ²⁰². Τέλος, στον **Πίνακα 19** παρουσιάζονται συγκριτικά τα πλεονεκτήματα και οι περιορισμοί των διαφόρων υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας.

Πίνακας 19. Σημαντικότεροι υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας (προσαρμοσμένος από J Am Coll Cardiol. 2008;51(7)679-89)

Υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες	Πλεονεκτήματα	Περιορισμοί
Διαμιτροειδική ροή	<ul style="list-style-type: none"> Εύκολη καταγραφή σε όλους τους ασθενείς Διαγνωστικές και προγνωστικές πληροφορίες 	<ul style="list-style-type: none"> εξάρτηση από προφορτίο, σημείο λήψης του δείγματος όγκου και ηλικία δύσκολη η ανάλυση σε ΚΜ, ταχυκαρδία ή βηματοδοτούμενο ρυθμό
Ιστικό Doppler (λόγος E/e')	<ul style="list-style-type: none"> Καταγραφή σχεδόν σε όλους τους ασθενείς Δεν επηρεάζεται από προφορτίο ή ΚΣ πρώιμος δείκτης διαστολικής δυσλειτουργίας προγνωστικές πληροφορίες βοηθά στη διαφορική διάγνωση από την συμπίεστική περικαρδίτιδα 	<ul style="list-style-type: none"> επηρεάζεται από τμηματικές διαταραχές τοιχωματικής κινητικότητας και σοβαρή μιτροειδοπάθεια αμφιβολίες για την καλύτερη θέση λήψης του σήματος (διαφραγματική, πλάγια ή μέσος όρος) Δύσκολη η ερμηνεία για τιμές E/e' μεταξύ 8 και 15 λιγότερο αξιόπιστος δείκτης σε φυσιολογικά άτομα και ασθενείς με υπερτροφική ή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια
IVRT	<ul style="list-style-type: none"> εκτίμηση της πρώιμης φάσης της διαστολικής περιόδου 	<ul style="list-style-type: none"> Δύσκολη τεχνικά η καταγραφή δύο φαινομένων στην ίδια εικόνα χαμηλή αναπαραγωγικότητα εξάρτηση από το προφορτίο
Ροή πνευμονικών φλεβών	<ul style="list-style-type: none"> η χρονική διαφορά (PV A dur - A dur) εκτιμά τις πιέσεις πλήρωσης 	<ul style="list-style-type: none"> δύσκολη τεχνικά η καταγραφή σε ορισμένους ασθενείς εξάρτηση από την ΚΣ/ αδυναμία μέτρησης σε ΚΜ
Ταχύτητα εξάπλωσης μιτροειδικής ροής		<ul style="list-style-type: none"> χαμηλή αναπαραγωγικότητα εξάρτηση από προφορτίο και μέγεθος ΑΚ
Όγκος Ακ	<ul style="list-style-type: none"> ενδεικτικός χρονίως αυξημένων πιέσεων πλήρωσης προγνωστικές πληροφορίες 	<ul style="list-style-type: none"> αυξημένος και σε άλλες καταστάσεις (π.χ. μιτροειδοπάθεια, ΚΜ, αναιμία) δεν επηρεάζεται από τις οξείες μεταβολές των πιέσεων πλήρωσης
Ανάλυση παραμόρφωσης μυοκαρδίου	<ul style="list-style-type: none"> δεν επηρεάζεται από τη γωνία λήψης του δείγματος χρήσιμος όταν ο λόγος E/e' είναι μεταξύ 8 και 15 	<ul style="list-style-type: none"> μικρός αριθμός μελετών
Διαστολική δοκιμασία φόρτισης	<ul style="list-style-type: none"> πληροφορίες για διαστολική λειτουργία κατά την προσπάθεια ιδιαίτερα χρήσιμος στους ασθενείς με ανεξήγητη δύσπνοια και φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης στην ηρεμία 	<ul style="list-style-type: none"> τεχνικά δύσκολη εξέταση περιέχει τους περιορισμούς του TDI

Ειδικό μέρος

Σκοπός

Υπάρχει η άποψη ότι η ΚΑ αποτελεί μια οντότητα και δε μπορεί να διακριθεί σε συστολική (ΚΑμΚΑ) και διαστολική (ΚΑδΚΕ), ενώ υπάρχουν ορισμένες μελέτες που έχουν δείξει συστολική δυσλειτουργία στη διαστολική ΚΑ και διαστολική δυσλειτουργία σε συστολική ΚΑ^{182,236-241}. Για την υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας, όπως ήδη αναφέρθηκε, έχουν προταθεί διάφοροι δείκτες, πολλοί από τους οποίους εξαρτώνται τόσο από τις συνθήκες φόρτισης της ΑΚ, όσο και την ηλικία του ασθενούς, τον καρδιακό ρυθμό κ.ά. Το ιστικό Doppler και συγκεκριμένα ο λόγος E/e' φαίνεται να παρουσιάζει σημαντικές συσχετίσεις με τις πιέσεις πλήρωσης και να εξαρτάται σε μικρότερο βαθμό από το προφορτίο και την καρδιακή συχνότητα, ενώ η εύκολη τεχνικά καταγραφή του τον καθιστά χρήσιμο δείκτη στην κλινική πράξη.

Σκοπός της μελέτης ήταν η συγκριτική μελέτη με υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες της διαστολικής λειτουργίας με τη χρήση παλμικού και ιστικού Doppler σε ασθενείς με ΚΑ, τόσο με διατηρημένη, όσο και με επηρεασμένη συστολική λειτουργία. Η μηδενική υπόθεση (H_0) ήταν ότι οι ασθενείς με ΚΑδΚΕ δε διαφέρουν στατιστικά σημαντικά στους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες της διαστολικής λειτουργίας ούτε στη βαρύτητα της διαστολικής δυσλειτουργίας σε σχέση με τους ασθενείς με ΚΑμΚΕ, ενώ η εναλλακτική υπόθεση (H_1) ήταν ότι οι ασθενείς των δύο ομάδων διαφέρουν στατιστικά σημαντικά.

Μέθοδοι και Υλικό

Πληθυσμός μελέτης

Τον πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσαν 40 ασθενείς με διαγνωσμένη ΚΑ, υπό φαρμακευτική αγωγή, χωρίς παρόξυνση και νοσηλεία τις τελευταίες 30 ημέρες, που προσήλθαν στα εξωτερικά ιατρεία για τακτικό έλεγχο από τον Σεπτέμβριο του 2009 μέχρι και τον Ιούλιο του 2010. Ανάλογα με το εκτιμώμενο υπερηχοκαρδιογραφικά ΚΕΑΚ (διχοτόμος τιμή 45%) διακρίνονται δύο ομάδες. Η ομάδα Α (n = 20, 11 άντρες, ηλικίας $62,8 \pm 7,4$ ετών, ΚΕΑΚ = $52,4 \pm 5,7\%$) περιλαμβάνει εκείνους με διατηρημένο ΚΕΑΚ ($>45\%$) και η ομάδα Β (n=20, 15 άντρες, ηλικίας $63,3 \pm 7,8$ ετών, ΚΕΑΚ = $28,5 \pm 5,8\%$) περιλαμβάνει εκείνους με επηρεασμένο ΚΕΑΚ ($<45\%$). Την ομάδα ελέγχου (ομάδα C) αποτελούν 20 εθελοντές (11 άντρες, $57,8 \pm 9,7$ ετών, ΚΕΑΚ = $63,1 \pm 7,1\%$) χωρίς διαγνωσμένη ΚΑ και χωρίς συμπτώματα ή/και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας.

Κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού

Για τη συμμετοχή στη μελέτη οι ασθενείς έπρεπε να έχουν διαγνωστεί με ΚΑ σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC και να παραμένουν σε σταθερή λειτουργική κατάσταση και σε τάξη NYHA I-III για τουλάχιστον 30 ημέρες. Για τη διάγνωση της ΚΑ σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC, οι ασθενείς πρέπει να παρουσιάζουν τυπικά συμπτώματα και σημεία ΚΑ και ελαττωμένο ΚΕΑΚ (ΚΑμΚΕ) ή διατηρημένο ΚΕΑΚ αλλά μη διατεταμένη αριστερή κοιλία με ευρήματα δομικής καρδιοπάθειας ή/και διαστολικής δυσλειτουργίας (ΚΑδΚΕ)². Σύμφωνα με την ESC για την ΚΑμΚΕ απαιτείται ΚΕ $\leq 35\%$ και για την ΚΑδΚΕ $\geq 50\%$, ενώ ΚΕ 35-50% θεωρείται γκριζα ζώνη. Για να αποφευχθεί η τριχοτόμηση των ασθενών του δείγματος με βάση την παραπάνω παραδοχή που θα δυσκόλευε την στατιστική ανάλυση, προτιμήθηκε ο διαχωρισμός των ασθενών με ΚΑ σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ όταν το ΚΕ ήταν $\geq 45\%$ και σε ασθενείς με ΚΑμΚΕ όταν το ΚΕ ήταν $<45\%$, διαχωρισμός δόκιμος σε πλήθος μελετών στη βιβλιογραφία

Επίσης, στους ασθενείς με διαγνωσμένη ΚΑ συμπεριλαμβάνονται και εκείνοι που είχαν ιστορικό καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος, που για τον ορισμό του απαιτούνταν δύο από τα ακόλουθα τρία κριτήρια: αναπνευστική δυσχέρεια, ταχύπνοια και ορθόπνοια αιφνίδιας έναρξης, υγροί ρόγχοι σε τουλάχιστον τα $\frac{2}{3}$ των πνευμονικών πεδίων στην ακρόαση των πνευμόνων και διάχυτες κυψελιδικές διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακα. Επιπλέον, θα πρέπει να κατοχυρώνεται ο καρδιογενής χαρακτήρας του πνευμονικού οιδήματος από το προηγούμενο ιστορικό καρδιακής νόσου ή ενδείξεις οξέος καρδιολογικού συμβάματος¹⁶.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αποτέλεσαν η νοσηλεία για οξέα στεφανιαία σύνδρομα κατά το τελευταίο τρίμηνο ή για παρόξυνση της ΚΑ τις τελευταίες 30 ημέρες, η παρουσία ταχυαρρυθμιών, όπως η κοιλική μαρμαρυγή, ο κοιλικός πτερυγισμός, η φλεβοκομβική ταχυκαρδία, η διαγνωσμένη υπερτροφική αποφρακτική ή περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, η μη καρδιακής αιτιολογίας πνευμονική υπέρταση, η παρουσία μέτριου ή σοβαρού βαθμού στένωσης και ανεπάρκειας της μιτροειδούς ή της αορτικής βαλβίδας, καθώς και οι καταστάσεις που προκαλούν αιμοδυναμική αστάθεια, όπως πυρετός, αναιμία, υπογκαιμία, αφυδάτωση. Επίσης, η χαμηλή ποιότητα στη λήψη της υπερηχοκαρδιογραφικής εικόνας καθώς και η άρνηση του ασθενή για συμμετοχή στη μελέτη.

Παράμετροι μέτρησης και διαδικασία λήψης των μετρήσεων

Σε κάθε ασθενή καταγράφηκαν σε ειδικό έντυπο όλα τα δεδομένα που αφορούν τόσο μετρήσεις κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων καθώς και στοιχεία του ιστορικού και της κλινικής εξέτασης, για περαιτέρω επεξεργασία και στατιστική ανάλυση τους.

Πιο συγκεκριμένα στην φόρμα καταγράφονται τα ακόλουθα

- Τα στοιχεία του ασθενή, η ημερομηνία εξέτασης, η ομάδα καθώς και τα σωματομετρικά του χαρακτηριστικά (βάρος, ύψος, οι δείκτες μάζας και επιφάνειας σώματος)
- Το ιστορικό και οι παράγοντες κινδύνου (Υπέρταση, Σακχαρώδης διαβήτης, Στεφανιαία

νόσος, Κάπνισμα, Δυσλιπιδαιμία)

- Η φαρμακευτική αγωγή που λάμβανε ο ασθενής
- Τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης και η ταξινόμηση της λειτουργικής κατάστασης

κατά NYHA

- Η αρτηριακή πίεση (συστολική και διαστολική) και η καρδιακή συχνότητα
- Τα ευρήματα από τον ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο
- Τα ευρήματα από τον υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο
- Οι αιματολογικές και βιοχημικές παράμετροι

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αιμοληψία από τη βραχιόνιο φλέβα των ασθενών, σε ύπτια θέση, τις πρωινές ώρες (8-10 π.μ.) και μετά από 12ωρη νηστεία, για τον προσδιορισμό αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων. Η ανάλυση των δειγμάτων αίματος έγινε στα εργαστήρια του Π. Γ. Ν. Λάρισας και προσδιορίστηκαν ο αιματοκρίτης (Ht), η κρεατινίνη (Cr), ηλεκτρολύτες (K, Na), τρανσαμινάσες (SGOT, SGPT), λιπίδια (Cholesterol, HDL, LDL, TGL), CRP και BNP.

Επίσης, όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με τη συσκευή υπερήχων iE33 (Philips, The Netherlands). Όλες οι λήψεις και οι μετρήσεις έγιναν από τον ίδιο εξεταστή σύμφωνα με τις συστάσεις της ASE και της ESE. Πιο συγκεκριμένα, η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη περιελάμβανε:

- **Μελέτη δύο διαστάσεων**

Με τη μελέτη δύο διαστάσεων προσδιορίστηκαν η διαμέτρος της αορτής και του αριστερού κόλπου, η διαστολική και συστολική διάμετρος της ΑΚ, οι διαστάσεις του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του οπίσθιου τοιχώματος κατά τη συστολή και τη διαστολή καθώς και υπολογίστηκαν το ΚΕ, η μάζα και το κλάσμα βράχυνσης της ΑΚ.

Ο προσδιορισμός του κλάσματος εξώθησης έγινε με βάση την ογκομετρική μέθοδο του Simpson από τις τομές των τεσσάρων και των δύο κοιλοτήτων από την κορυφαία θέση, ενώ ο

προσδιορισμός του όγκου του αριστερού κόλπου μετά από μέτρηση της επιφάνειας του αριστερού κόλπου σε τομή τεσσάρων κοιλοτήτων (A1) και σε τομή δύο κοιλοτήτων (A2) από την κορυφαία θέση και της απόστασης από το μέσο του μιτροειδικού δακτυλίου μέχρι το ανώτερο τοίχωμα του αριστερού κόλπου (L1, L2) στις παραπάνω τομές και σύμφωνα με τον τύπο: $LA\ volume = (0.85 \cdot A1 \cdot A2) / L$, όπου L το μικρότερο εκ των L1, L2 ¹⁹⁸.

Για την εκτίμηση της μάζας της ΑΚ με βάση τον τύπο των Devereux και Reichek.: Μάζα $AK = 0.8 \times (1.04 \times (TΔAK + ΠΟΤΔ + ΠΜΚΔ)^3 - (TΔAK)^3) + 0.6$, όπου TΔAK= τελοδιαστολική διάμετρος ΑΚ, ΠΟΤΔ= πάχος οπίσθιου τοιχώματος στην τελοδιαστολή και ΠΜΚΔ= πάχος μεδοκοιλιακού διαφράγματος στην τελοδιαστολή ^{198,248}.

Οι όγκοι της ΑΚ και του Ακ καθώς και η μάζα της ΑΚ διορθώθηκαν με βάση την επιφάνεια σώματος του εξεταζόμενου (BSA).

- **Μελέτη Doppler για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας που θα περιλαμβάνει:**

Παλμικό Doppler

Στο σημείο μεταξύ και άνω των γλωχίνων της μιτροειδούς, κατά τη διάρκεια της διαστολής, τοποθετήθηκε δείγμα όγκου 1-3 χιλιοστά για τη λήψη της διαμιτροειδικής ροής και τον προσδιορισμό των μέγιστων ταχυτήτων των κυμάτων E και A καθώς και των χρονικών διαστημάτων DT, IVRT και της διάρκειας του κύματος A (A dur). Επίσης, δείγμα όγκου τοποθετήθηκε 1-2 εκατοστά μέσα στις πνευμονικές φλέβες για τον προσδιορισμό των μέγιστων ταχυτήτων των κυμάτων PV S, PV D και PV A και της χρονικής διάρκειας του κύματος A (PV A dur). Όλες οι μετρήσεις έγιναν στο τέλος της εκπνοής. Επιπλέον, προσδιορίστηκαν οι λόγοι E/A, S/D και η χρονική διαφορά A_r-A dur.

Ιστικό Doppler

Δείγμα όγκου του παλμικού TDI 5 mm τοποθετήθηκε τόσο στη διαφραγματική όσο και στην πλάγια θέση του μιτροειδικού δακτυλίου και από την καταγραφή της κυματομορφής

προσδιορίστηκαν οι μέγιστες ταχύτητες των κυμάτων s' , e' και a' .

Επίσης, προσδιορίστηκαν οι λόγοι E/e' lateral και septal, στην πλάγια και στη διαφραγματική θέση του μιτροειδικού δακτυλίου, αντίστοιχα καθώς και ο μέσος όρος τους, E/e' average.

Δοκιμασία Valsalva

Η δοκιμασία Valsalva εκτελείται κατά την βίαιη εκπνοή με κλειστή τη μύτη και το στόμα και αποτελεί μια πολύπλοκη αιμοδυναμική διαδικασία που περιλαμβάνει τέσσερις φάσεις. Το προφορτίο της ΑΚ μειώνεται κατά τη δεύτερη φάση και τότε είναι δυνατή η διάκριση του φυσιολογικού από τον ψευδοφυσιολογικό τύπο διαστολικής δυσλειτουργίας. Για την σωστή εκτέλεση της δοκιμασίας Valsalva από τους εξεταζόμενους χρησιμοποιήθηκε μανόμετρο συνδεδεμένο με επιστόμιο και θεωρήθηκε επιτυχής όταν η πίεση κατά την εκπνοή προσέγγιζε ή ξεπερνούσε τα 40 mmHg ²⁴⁹. Οι ασθενείς που η πίεση κατά την εκπνοή δεν προσέγγιζε το παραπάνω όριο αποκλείστηκαν από την μελέτη. Σε κάθε ασθενή η δοκιμασία πραγματοποιήθηκε τρεις φορές. Στην πρώτη δοκιμασία καταγράφηκε με παλμικό Doppler η διαμιτροειδική ροή και στις άλλες δύο με ιστικό παλμικό Doppler οι διαστολικές ταχύτητες του μιτροειδικού δακτυλίου. Προσδιορίστηκαν οι μέγιστες ταχύτητες E , A και e' από τη διαφραγματική και πλάγια θέση κατά τη φάση II της δοκιμασίας Valsalva. Στους ασθενείς που κατά τη δοκιμασία τα κύματα E και A της διαμιτροειδικής ροής παρουσίαζαν μια μικρή συγχώνευση (λόγω της ταχυκαρδίας που προκαλείται από τη δοκιμασία) η ταχύτητα του κύματος A προσδιορίστηκε αφαιρώντας την ταχύτητα του σημείου συγχώνευσης (του E με το A) από τη μέγιστη ταχύτητα του κύματος A ²⁵⁰. Επιπλέον, προσδιορίστηκαν οι λόγοι E/A , E/e' (πλάγια, διαφραγματική, μέσος όρος) κατά τη δοκιμασία Valsalva.

Ταξινόμηση του τύπου διαστολικής λειτουργίας με βάση τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες από την ASE και την ESE:

- Φυσιολογική,

- 1^ο Βαθμού
- 2^ο Βαθμού
- 3^ο Βαθμού (βλέπε σχήμα 12, σελίδα 82)

Εγκρίσεις

Η παρούσα μελέτη εγκρίθηκε από τη Γενική Συνέλευση Ειδικής Σύγκλησης του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Επίσης, έγγραφη συγκατάθεση πάρθηκε από κάθε ασθενή για τη συμμετοχή του στη μελέτη σε ειδικό έντυπο συγκατάθεσης.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το πακέτο SPSS 20. Πραγματοποιήθηκε έλεγχος κανονικότητας των ποσοτικών μεταβλητών με το τεστ του Kolmogorov-Smirnov. Στις μεταβλητές που ακολουθούσαν κανονική κατανομή ελέγχθηκαν οι διαφορές μεταξύ των ομάδων με παραμετρικούς ελέγχους (one way ANOVA, independent sample t-test, paired t-test,) ενώ σε εκείνες που δεν την ακολουθούσαν με αντίστοιχους μη παραμετρικούς ελέγχους (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney, Wilcoxon). Οι post-hoc έλεγχοι στην ANOVA πραγματοποιήθηκαν με τη διόρθωση του Bonferroni. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων στις ποιοτικές μεταβλητές ελέγχθηκαν με τεστ χ^2 . Έλεγχος συσχέτισεων πραγματοποιήθηκε με τον προσδιορισμό του συντελεστή r του Pearson.

Για τις συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις για εκείνες που ακολουθούν την κανονική κατανομή, ενώ για εκείνες που δεν την ακολουθούν παρουσιάζονται οι διάμεσες τιμές και η 25η και η 75η εκατοστιαία θέση. Για τις ποιοτικές μεταβλητές προσδιορίστηκαν τα αντίστοιχα ποσοστά. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε σε επίπεδο $p \leq 0,05$.

Αποτελέσματα

Βασικά χαρακτηριστικά των ομάδων

Τα βασικά χαρακτηριστικά και των τριών ομάδων αναφέρονται στους **Πίνακες 20** και **21**.

Όπως παρατηρούμε, οι ομάδες δε διέφεραν σημαντικά στην ηλικία και το ύψος, ενώ διαφορές εντοπίστηκαν στο σωματικό βάρος με τους ασθενείς της ομάδας της ΚΑδΚΕ να είναι βαρύτεροι από εκείνους της ΚΑμΚΕ και της ομάδας ελέγχου ($84,65 \pm 12,82$ Kg έναντι $75,45 \pm 10,79$ Kg, $p=0,039$). Επίσης, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) και ο δείκτης επιφανείας σώματος (BSA) διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των ομάδων με τους ασθενείς της ομάδας της ΚΑδΚΕ να παρουσιάζουν μεγαλύτερο BMI και BSA στατιστικά σημαντικά σε σχέση με εκείνους της ομάδας ελέγχου, αλλά μη στατιστικά σημαντικά σε σχέση με τους ασθενείς με ΚΑμΚΕ. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΚΑδΚΕ παρουσιάζουν σημαντικά υψηλότερη συστολική και διαστολική ΑΠ σε σχέση με τα άτομα των άλλων δύο ομάδων.

Όσον αφορά το ιστορικό, οι ασθενείς της ομάδας της ΚΑδΚΕ σχεδόν στο σύνολό τους πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση (90%), 50% από σακχαρώδη διαβήτη, 80% από δυσλιπιδαιμία και 25% από στεφανιαία νόσο σε αντίθεση με τους ασθενείς με ΚΑμΚΕ που πάσχουν σε

Πίνακας 20. Βασικά χαρακτηριστικά των ομάδων (ποσοτικά)

Μεταβλητή	Ομάδα Ελέγχου (C)		Ομάδα ΚΑδΚΕ (A)		Ομάδα ΚΑμΚΕ (B)		p	post hoc (p)		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		C-A	C-B	A-B
	Median	(25 th -75 th)	Median	(25 th -75 th)	Median	(25 th -75 th)				
Ηλικία (έτη)	57,80	9,74	62,85	7,47	63,35	7,88	0,079			
Ύψος (cm)	167,65	6,04	166,60	6,78	165,10	6,75	0,469			
Βάρος (Kg)	71,65	10,24	84,65	12,82	75,45	10,79	0,002	0,002	0,882	0,039
BMI (Kg/m ²)	25,77	23,51	28,65	27,22	27,85	26,25	0,004	0,001	0,050	0,102
BSA (m ²)	1,81	1,73	1,98	1,82	1,85	1,76	0,011	0,006	0,449	0,021
SBP (mmHg)	124,70	11,96	135,80	14,20	113,22	12,13	<0,001	0,025	0,019	<0,001
DBP (mmHg)	73,15	14,59	80,65	12,27	67,25	14,38	0,010	0,254	0,518	0,008
HR (bpm)	73,05	7,66	72,25	10,99	65,70	9,09	0,030	1,000	0,048	0,092

Σημείωση: BMI: δείκτης μάζας σώματος, BSA: δείκτης επιφανείας σώματος, SBP: συστολική αρτηριακή πίεση, DBP: διαστολική αρτηριακή πίεση, HR: καρδιακή συχνότητα

Πίνακας 21. Βασικά χαρακτηριστικά των ομάδων (ποιοτικά)

	Ομάδα Ελέγχου (C)	Ομάδα ΚΑΔΚΕ (Α)	Ομάδα ΚΑμΚΕ (Β)	p*
Φύλο				
Άνδρες	11 (55%)	11 (55%)	15 (75%)	0,185
Γυναίκες	9 (45%)	9 (45%)	5 (25%)	
Ιστορικό				
Αρτηριακή Υπέρταση	7 (35%)	18 (90%)	11 (55%)	0,013
Σακχαρώδης Διαβήτης	4 (20%)	10 (50%)	11 (55%)	0,500
Στεφανιαία Νόσο	0	5 (25%)	16 (80%)	0,001
PCI	0	4 (20%)	11 (55%)	0,024
CABG	0	1 (5%)	4 (20%)	0,171
Δυσλιπιδαιμία	4 (20%)	16 (80%)	16 (80%)	0,653
ΝΥΗΑ τάξη				
I	20	10 (50%)	8 (40%)	0,525
II	0	8 (40%)	7 (35%)	0,744
III	0	2 (10%)	5 (25%)	0,212
Φαρμακευτική αγωγή				
αΜΕΑ/ΑΥΑ	7 (35%)	19 (95%)	19 (95%)	0,667
ΒΒ	1 (5%)	11 (55%)	20 (100%)	0,001
ΑΔΑ	4 (20%)	6 (30%)	0	0,008
Δακτυλίτιδα	0	0	6 (30%)	0,008
Διουρητικά	2 (10%)	11 (55%)	20 (100%)	0,001
Αναστολείς Αλδοστερόνης	0	2 (10%)	6 (30%)	0,114
Στατίνες	3 (15%)	14 (70%)	17 (85%)	0,225
Σημείωση: * μεταξύ ομάδων με ΚΑΔΚΕ και με ΚΑμΚΕ, αΜΕΑ: αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, ΑΥΑ : αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II , ΒΒ: β-αποκλειστής, ΑΔΑ: αποκλειστές διαύλων ασβεστίου				

σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό από στεφανιαία νόσο (80%), σε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό από αρτηριακή υπέρταση και δε διαφέρουν στην επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη και της δυσλιπιδαιμίας. Επίσης οι δύο ομάδες της ΚΑ δε διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ως προς την λειτουργική κατάστασή τους όπως αυτή εκφράζεται από την ταξινόμηση κατά ΝΥΗΑ.

Τέλος, σχετικά με τη φαρμακευτική αγωγή οι δύο ομάδες της ΚΑ δε διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ως προς τη λήψη αΜΕΑ ή ΑΥΑ, ΑΑ και στατινών, ενώ διαφορές εντοπίζονται στη λήψη ΒΒ, ΑΔΑ, διουρητικών και δακτυλίτιδας. Συγκεκριμένα όλοι οι ασθενείς με ΚΑμΚΕ λαμβάνουν ΒΒ και διουρητικά ενώ κανείς δε λαμβάνει ΑΔΑ, ενώ αντίστοιχα για τους ασθενείς με ΚΑΔΚΕ 55% λαμβάνει ΒΒ και διουρητικά και 30% δακτυλίτιδα ενώ κανείς δε λαμβάνει ΑΔΑ.

Υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα από μελέτη δύο διαστάσεων

Από τα δεδομένα της υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τις διαστάσεις και το πάχος των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας, του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, το μέγεθος του αριστερού κόλπου και της αορτικής ρίζας. Η post hoc ανάλυση ανέδειξε πως οι ασθενείς της ομάδας ΚΑμΚΕ έχουν στατιστικά σημαντικά αυξημένες διαστάσεις και λεπτότερα τοιχώματα της ΑΚ σε σχέση με τους ασθενείς με ΚΑδΚΕ, χωρίς όμως να διαφέρουν στατιστικά οι διαστάσεις και ο εκτιμώμενος όγκος του αριστερού κόλπου μεταξύ των δυο ομάδων (Πίνακας 22).

Πίνακας 22. Υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα από τη μελέτη δύο διαστάσεων (2D)

Παράμετρος	Ομάδα Ελέγχου(C)		Ομάδα ΚΑδΚΕ (Α)		Ομάδα ΚΑμΚΕ (Β)		p	post hoc (p)		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		C-A	C-B	A-B
	Median	(25 th -75 th)	Median	(25 th -75 th)	Median	(25 th -75 th)				
ΤΔΔΑΚ mm	47,50	44,25 50,00	51,50	48,25 58,75	61,00	59,00 65,00	<0,001	0,003	<0,001	<0,001
ΤΣΔΑΚ mm	29,00	26,25 31,00	36,00	33,00 41,00	51,50	50,00 57,75	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ΚΒ	38,00	5,56 128,50	30,40	3,87 140,80	14,82	3,13 218,65	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ΤΔΟΑΚ ml	147,1	167,00 43,30	167,05	232,10 68,02	246,15	285,200 142,35	<0,001	0,036	<0,001	<0,001
ΤΣΟΑΚ ml	54,4	62,40 67,27	82,80	111,20 77,89	173,90	224,12 121,32	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ΤΔΟΑΚml/m ²	81,74	88,88 124,73	89,23	111,54 181,99	135,93	160,14 174,55	<0,001	0,099	<0,001	<0,001
Μάζα ΑΚ mg	137,46	150,14	226,37	292,40	224,20	241,37	<0,001	<0,001	<0,001	0,636
Μάζα ΑΚ mg/m ²	75,24	13,50	122,91	41,34	121,47	37,10	<0,001	<0,001	<0,001	1,000
ΚΕΑΚ %	63,10	7,10 8,00	52,40	5,70 9,25	28,50	5,80 7,00	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ΜΚΔ mm	9,00	10,00 7,00	12,00	12,00 8,25	8,50	10,00 7,00	<0,001	<0,001	0,371	<0,001
ΤΔΟΤΑΚ mm	8,00	9,00	11,00	12,00	8,00	9,00	<0,001	<0,001	0,501	0,001
ΣΠΤ	34,17	5,40	40,06	7,40	27,01	5,42	<0,001	0,011	0,002	<0,001
Αορτική Ρίζα mm	30,45	2,92	32,83	3,59	32,90	3,49	0,038	0,087	0,073	1,000
Διάμετρος Ακ mm	35,50	3,87	47,00	7,05	46,55	7,70	<0,001	<0,001	<0,001	1,000
Όγκος Ακ ml	43,20	13,30	70,10	22,20	73,70	28,40	<0,001	0,001	<0,001	1,000
Διάμ. Ακ mm/m ²	19,68	2,72	27,15	4,95	26,83	5,07	<0,001	<0,001	<0,001	0,757
Όγκος Ακ ml/m ²	23,30	6,40	40,20	11,6	42,50	17,60	<0,001	<0,001	<0,001	0,901

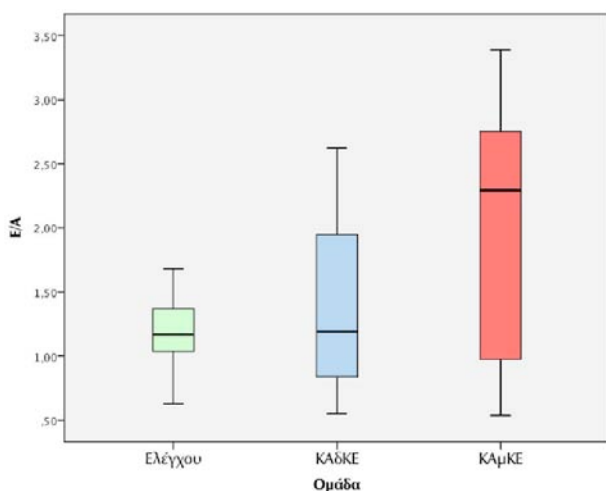
Σημείωση: ΑΚ: αριστερή κοιλία, Α κ: αριστερός κόλπος, ΤΔΔΑΚ: τελοδιαστολική διάμετρος ΑΚ, ΤΣΔΑΚ: τελοσυστολική διάμετρος ΑΚ, Κ Β: κλασματική βράχυνση, ΤΔΟΑΚ: τελοδιαστολικός όγκος ΑΚ, ΤΣΟΑΚ: τελοσυστολικός όγκος ΑΚ, ΚΕΑΚ: Κ λάσμα εξώθησης ΑΚ, ΜΚΔ: μεσοκοιλιακό διάφραγμα, ΤΔΟΤΑΚ: τελοδιαστολική διάμετρος οπισθίου τοιχώματος ΑΚ, ΣΠΤ: σχετικό πάχος τοιχώματος

Ευρήματα από τη μελέτη με παλμικό Doppler

Πίνακας 23. Ευρήματα από τη μελέτη με παλμικό Doppler

Παράμετρος	Ομάδα Ελέγχου (C)		Ομάδα ΚΑΔΚΕ (A)		Ομάδα ΚΑμΚΕ (B)		p	post hoc (p)		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		C-A	C-B	A-B
	Median	(25 th -75 th)	Median	(25 th -75 th)	Median	(25 th -75 th)				
E	70,01	13,61	83,40	21,96	81,80	21,70	0,068			
A	61,02	15,77	67,09	21,19	51,90	24,38	0,075			
E/A	1,16	1,03	1,19	0,83	2,29	0,88	0,061			
Διάρκεια A	135,00	128,25	150,00	142,00	122,50	112,00	<0,001	0,001	0,026	<0,001
E Valsalva	50,41	13,58	71,10	20,41	72,85	20,84	<0,001	0,003	0,001	1,000
A Valsalva	50,58	16,80	67,90	19,59	61,25	23,04	0,028	0,024	0,290	0,891
E/A Valsalva	1,00	0,81	0,91	0,77	1,18	0,73	0,152			
DT	214,80	37,90	202,20	37,50	182,80	66,90	0,128			
IVRT	96,05	8,60	104,60	7,52	105,45	13,94	0,010	0,036	0,018	1,000
PV S	61,00	43,50	49,00	38,50	38,00	32,50	<0,001	0,044	<0,001	0,008
PV D	44,50	39,00	56,50	48,00	55,00	48,00	0,001	0,001	0,002	0,738
PV A	24,50	50,75	33,00	70,25	33,00	63,50	<0,001	<0,001	0,001	0,925
Διάρκεια PVA	144,20	123,25	181,00	32,00	151,15	29,50	0,011	0,015	0,026	0,062
S/D	1,37	0,91	0,81	0,63	0,67	0,49	<0,001	0,006	<0,001	0,063
Διάρκεια PVA-A	6,95	1,56	24,95	1,22	24,50	0,85	0,169			

Στις μετρήσεις με το παλμικό Doppler, τόσο στη μιτροειδή βαλβίδα, όσο και στις πνευμονικές φλέβες, στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων παρατηρήθηκαν στη διάρκεια του κύματος A, στις μέγιστες ταχύτητες των κυμάτων E και A μετά από δοκιμασία



Γράφημα 1. Κατανομή λόγου E/A στις ομάδες της μελέτης. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στον λόγο E/A.

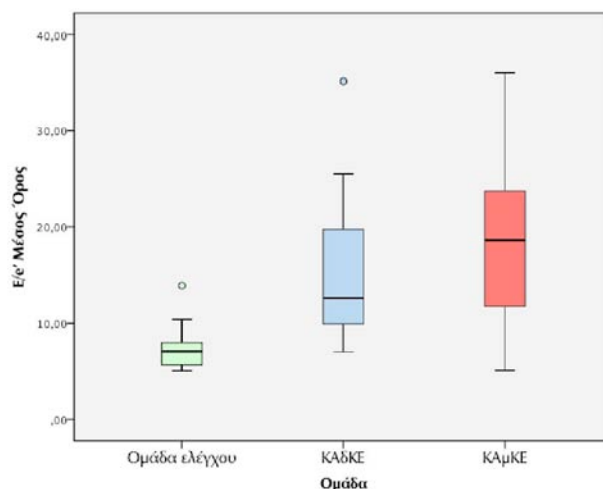
Valsalva, στο IVRT, στις μέγιστες ταχύτητες των κυμάτων S, D, A, στο λόγο S/D και στη διάρκεια του κύματος AR στις πνευμονικές φλέβες. Η post-hoc ανάλυση εντόπισε στατιστικά σημαντικά μικρότερη διάρκεια του κύματος A και μεγαλύτερη διάρκεια του IVRT καθώς και μικρότερη ταχύτητα του κύματος S στην ομάδα ΚΑμΚΕ (Πίνακας 23 & Γράφημα 1).

Ευρήματα από τη μελέτη με ιστικό Doppler

Πίνακας 24. Ευρήματα από τη μελέτη με ιστικό Doppler

Παράμετρος	Ομάδα Ελέγχου (C)		Ομάδα ΚΑΔΚΕ (A)		Ομάδα ΚΑμΚΕ (B)		p	post hoc (p)		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		C-A	C-B	A-B
	Median	(25 th -75 th)	Median	(25 th -75 th)	Median	(25 th -75 th)				
s' πλάγιο	10,01	1,87	8,10	1,06	5,72	1,58	<0,001	0,001	<0,001	<0,001
e' πλάγιο	12,00	9,17	6,05	5,00	5,00	4,00	<0,001	<0,001	<0,001	0,085
a' πλάγιο	10,54	2,25	8,90	3,84	5,92	2,91	<0,001	0,289	<0,001	0,010
e' πλάγιο Valsalva	11,26	7,64	5,95	4,00	4,90	3,10	<0,001	<0,001	<0,001	0,162
s' διαφραγματικό	8,06	1,57	7,33	0,93	5,71	1,99	<0,001	0,444	<0,001	0,005
e' διαφραγματικό	8,35	6,40	5,27	4,00	4,64	3,37	<0,001	<0,001	<0,001	0,272
a' διαφραγματικό	8,68	9,91	7,45	6,95	4,00	6,03	0,002	0,088	0,001	0,011
e' διαφρ/κό Vals	7,90	7,92	4,98	6,92	4,20	3,24	<0,001	<0,001	<0,001	0,696
Δε' Vals πλάγιο	0,055	10,83	0,745	9,57	0,125	8,37	0,146			
Δε' Vals διαφρ/κό	0,060	2,50	0,100	1,61	0,540	1,88	0,844			
E/e' πλάγιο	5,49	-0,015	12,20	0,025	17,23	0,000	<0,001	<0,001	<0,001	0,110
E/e' διαφραγματικό	8,74	0,850	13,21	1,000	18,61	0,745	<0,001	<0,001	0,001	0,194
E/e' μέσος όρος	7,03	0,002	12,60	0,000	18,63	1,000	<0,001	<0,001	<0,001	0,144

Στις μετρήσεις με το ιστικό doppler στο μιτροειδικό δακτύλιο τόσο στη διαφραγματική όσο και στην πλάγια θέση παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων σε όλες τις μετρούμενες τιμές, με εξαίρεση τη μεταβολή του e' (στη διαφραγματική και στην πλάγια θέση του μιτροειδικού δακτυλίου) μετά από δοκιμασία Valsalva. Η post hoc ανάλυση εντόπισε σημαντικά χαμηλότερη ταχύτητα του κύματος s', τόσο στη διαφραγματική όσο και στην πλάγια θέση, καθώς και του κύματος a' στην πλάγια θέση στους ασθενείς με ΚΑμΚΕ σε σχέση με τους ασθενείς με ΚΑΔΚΕ. Επίσης, οι ασθενείς με ΚΑΔΚΕ παρουσίαζαν σημαντικά χαμηλότερη ταχύτητα του κύματος s στην πλάγια θέση του μιτροειδικού δακτυλίου σε σχέση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου (Πίνακας 24).



Γράφημα 2. Κατανομή λόγου E/e' μέσος όρος στις ομάδες της μελέτης. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων ΚΑΔΚΕ και ΚΑμΚΕ στο λόγο E/e' μέσος όρος.

Ταξινόμηση διαστολικής δυσλειτουργίας

Οι ασθενείς με ΚΑδΚΕ δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά ως προς την ταξινόμηση της βαρύτητας της διαστολικής δυσλειτουργίας σε σχέση με τους ασθενείς με ΚΑμΚΕ, ενώ και οι δύο ομάδες της ΚΑ διέφεραν στατιστικά σημαντικά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 25).

Πίνακας 25. Ταξινόμηση βαρύτητας της διαστολικής λειτουργίας

	Ομάδα Ελέγχου (C)	Ομάδα ΚΑδΚΕ (A)	Ομάδα ΚΑμΚΕ (B)
Διαστολική Λειτουργία	N (%)	N (%)	N (%)
Φυσιολογική	12 (60%)	0	0
1 ^ο Βαθμού	5 (25%)	9 (45%)	5 (25%)
2 ^ο Βαθμού	3 (15%)	5 (25%)	3 (15%)
3 ^ο Βαθμού	0	6 (30%)	12 (60%)

Σημείωση: $p < 0,001$ μεταξύ όλων των ομάδων, $p = 0,190$ μεταξύ των ομάδων ΚΑδΚΕ και ΚΑμΚΕ, $p = 0,001$ μεταξύ των ομάδων ελέγχου και ΚΑδΚΕ, $p < 0,001$ μεταξύ των ομάδων ελέγχου και ΚΑμΚΕ

Ευρήματα από τις εργαστηριακές παραμέτρους

Τέλος, στον εργαστηριακό έλεγχο στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν μεταξύ των ομάδων στις τιμές της Cr, του Na και του BNP. Η post hoc ανάλυση ανέδειξε πως οι ασθενείς με ΚΑμΚΕ έχουν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα Na και στατιστικά σημαντικότερα υψηλότερα επίπεδα BNP σε σχέση με εκείνους με ΚΑδΚΕ (Πίνακας 26).

Πίνακας 26. Εργαστηριακός έλεγχος

Variable	Ομάδα Ελέγχου (C)		Ομάδα ΚΑδΚΕ (A)		Ομάδα ΚΑμΚΕ (B)		p	post hoc (p)		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		C-A	C-B	A-B
	Median	(25 th -75 th)	Median	(25 th -75 th)	Median	(25 th -75 th)				
Ht (%)	42,50	39,00 44,00	40,00	38,25 42,75	39	38,00 42,88	0,137			
Cr (mg/dl)	0,80	0,16	0,91	0,21	1,07	0,19	<0,001	0,179	<0,001	0,029
K (mEq/l)	3,98	0,34	4,13	0,37	4,09	0,37	0,380			
Na (mEq/l)	138,85	2,27	139,21	3,22	134,75	3,21	<0,001	1,000	<0,001	<0,001
TC (mg/dl)	170,90	35,82	184,42	41,17	167,20	39,94	0,475			
TG (mg/dl)	113,50	91,75 113,50	116,00	95,00 162,75	109,50	92,00 133,50	0,764			
HDL (mg/dl)	43,50	40,00 50,00	43,5	39,25 50,75	43,00	38,00 46,75	0,489			
LDL (mg/dl)	102,21	31,98	112,42	33,65	102,41	33,68	0,713			
CRP (mg/l)	1,00	0,27 1,75	1,50	0,12 3,00	2,00	1,00 6,50	0,123			
BNP (pg/ml)	66,00	52,25 89,25	239,50	174,25 386,25	666,00	458,25 895,25	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Σημείωση: Ht: αιματοκρίτης, Cr: κρεατινίνη, K: κάλιο, Na: νάτριο, TC: ολική χοληστερόλη, TG: τριγλυκερίδια, HDL: υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, LDL: χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, CRP: C αντιδρώσα πρωτεΐνη, BNP: εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτιδίο

Έλεγχος συσχετίσεων

Όγκος Ακ με δείκτες διαστολικής λειτουργίας, επίπεδα BNP και KEAK

Από τον έλεγχο συσχετίσεων του όγκου του αριστερού κόλπου (LAVI) στους ασθενείς με ΚΑ (n=40) με τους δείκτες διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (Πίνακας 27) διαπιστώθηκαν μια στατιστικά σημαντική ισχυρή θετική συσχέτιση με το λόγο E/ A ($r=0,575/p<0,001$), E/A κατά τη δοκιμασία Valsalva ($r=0,555/p<0,001$) και το διαφραγματικό E/e' ($r=0,476/p=0,002$) καθώς και μια στατιστικά σημαντική ισχυρή αρνητική συσχέτιση με το διαφραγματικό e' ($r=-0,414, p=0,008$) και με τον λόγο S/D ($r=-0,456/p=0,003$). Επίσης, μέτριες θετικές συσχετίσεις διαπιστώθηκαν με τα επίπεδα του BNP ($r=0,340/p=0,032$), τον IVRT ($r=0,361/p=0,022$) και το μέσο όρο των E/e' ($r=0,323/p=0,042$), ενώ δεν ανιχνεύτηκε σημαντική συσχέτιση με το KEAK.

Πίνακας 27. Συσχέτιση όγκου αριστερού κόλπου (LAVI) με δείκτες διαστολικής λειτουργίας και τα επίπεδα του BNP.

	LAVI	
	r/p	p
E/A	0,575	<0,001
E/A Valsalva	0,555	<0,001
DT	-0,157	0,333
IVRT	0,361	0,022
S/D	-0,456	0,003
PV A	0,202	0,211
Διάρκεια PVA-A	0,261	0,104
e' πλάγιο	-0,114	0,482
e' διαφραγματικό	-0,414	0,008
E/e' πλάγιο	0,170	0,295
E/e' διαφραγματικό	0,476	0,002
E/e' μέσος όρος	0,323	0,042
KEAK	-0,155	0,340
BNP	0,340	0,032

ΚΕΑΚ με δείκτες διαστολικής λειτουργίας και επίπεδα BNP

Ο έλεγχος συσχετίσεων του ΚΕΑΚ στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (n=40) με τους δείκτες διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και τα επίπεδα BNP (Πίνακας 28) ανέδειξε μια στατιστικά σημαντική ισχυρή θετική συσχέτιση με το πλάγιο e' ($r=0,457$, $p=0,003$) και μέτριες θετικές συσχετίσεις με το DT ($r=0,311/p=0,051$), το διαφραγματικό e' ($r=0,365$, $p=0,020$) και ισχυρή αρνητική συσχέτιση με τον IVRT ($r=-0,583$, $p<0,001$) και μέτριες αρνητικές συσχετίσεις με τα πλάγιο και μέσος όρος E/e' ($r=-0,386/p=0,014$ και $r=-0,328/p=-0,039$, αντίστοιχα) καθώς και μια πολύ ισχυρή αρνητική συσχέτιση με την τιμή των επιπέδων BNP ($r=-0,726/p<0,001$).

Πίνακας 28. Συσχέτιση ΚΕΑΚ με δείκτες διαστολικής και τα επίπεδα του BNP.

	ΚΕΑΚ	
	r/p	p
E/A	-0,294	0,066
E/A Valsalva	-0,219	0,175
DT	0,311	0,051
IVRT	-0,583	<0,001
S/D	0,237	0,141
PV A	-0,079	0,627
Διάρκεια Ar-A	-0,031	0,850
e' πλάγιο	0,457	0,003
e' διαφραγματικό	0,365	0,020
E/e' πλάγιο	-0,386	0,014
E/e' διαφραγματικό	-0,234	0,147
E/e' μέσος όρος	-0,328	0,039
BNP	-0,726	<0,001

Τάξη ΝΥΗΑ με δείκτες διαστολικής λειτουργίας, ΚΕΑΚ και επίπεδα BNP

Τέλος, από τον έλεγχο συσχετίσεων της λειτουργικής κατάστασης κατά ΝΥΗΑ στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (n=40) με τους δείκτες διαστολικής λειτουργίας της ΑΚ, το ΚΕΑΚ και τα επίπεδα του BNP (Πίνακας 29), διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές ισχυρές θετικές συσχετίσεις με τον λόγο E/A ($r=0,401/p=0,010$), E/A κατά τη δοκιμασία Valsalva ($r=0,389/p=0,013$), πλάγιο, διαφραγματικό και μέσος όρος E/e' ($r=0,576/p<0,001$, $r=0,561/p<0,001$, $r=0,608/p<0,001$, αντίστοιχα) και την τιμή των επιπέδων BNP ($r=0,581/p=0,011$) καθώς και στατιστικά σημαντική αρνητική ισχυρή συσχέτιση με το πλάγιο και διαφραγματικό e' ($r=-0,541$, $p<0,001$ και $r=-0,556$, $p<0,001$, αντίστοιχα) καθώς και μέτρια αρνητική συσχέτιση με το λόγο S/D ($r=-0,385/p=0,014$), ενώ δεν ανιχνεύτηκαν σημαντικές συσχετίσεις με το ΚΕΑΚ.

Πίνακας 29. Συσχέτιση λειτουργικής κατάστασης κατά τάξη ΝΥΗΑ με δείκτες διαστολικής λειτουργίας, το ΚΕΑΚ και την τιμή του BNP.

	Τάξη ΝΥΗΑ	
	r/p	p
E/A	0,401	0,010
E/A Valsalva	0,389	0,013
DT	-0,186	0,252
IVRT	0,193	0,234
S/D	-0,385	0,014
PV A	0,025	0,878
Διάρκεια Ar-A	0,174	0,282
LAVI	0,159	0,106
ΚΕΑΚ	-0,259	0,106
e' πλάγιο	-0,541	<0,001
e' διαφραγματικό	-0,556	<0,001
E/e' πλάγιο	0,576	<0,001
E/e' διαφραγματικό	0,561	<0,001
E/e' μέσος όρος	0,608	<0,001
BNP	0,581	<0,001

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε η διαστολική λειτουργία υπερηχοκαρδιογραφικά με παλμικό και ιστικό doppler σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ και σε ασθενείς με ΚΑμΚΕ καθώς και σε μια ομάδα ασθενών αντίστοιχης ηλικίας, χωρίς συμπτώματα και σημεία ΚΑ που αποτέλεσε την ομάδα ελέγχου.

Οι τρεις ομάδες δεν διέφεραν ως προς την ηλικία και το φύλο, ενώ οι ασθενείς με ΚΑδΚΕ είχαν μεγαλύτερο βάρος και δείκτη επιφανείας σώματος και μεγαλύτερη συστολική αρτηριακή πίεση. Επίσης, οι ασθενείς με ΚΑδΚΕ είχαν ως επί το πλείστον ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, σε αντίθεση με τους ασθενείς με ΚΑμΚΕ που στο ιστορικό τους κυριαρχούσε η στεφανιαία νόσος, ενώ δε διέφερε σημαντικά η κατανομή των δύο ομάδων με ΚΑ ως προς την ταξινόμηση κατά NYHA. Διαφορές διαπιστώθηκαν και στην φαρμακευτική αγωγή μεταξύ των ασθενών με ΚΑδΚΕ και εκείνων με ΚΑμΚΕ, με τους ΒΒ, τους αΜΕΑ/ΑΥΑ και τα διουρητικά να αποτελούν βασική αγωγή σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με ΚΑμΚΕ, ενώ στους ασθενείς με ΚΑδΚΕ η αγωγή τους περιελάμβανε κυρίως τους αΜΕΑ/ΑΥΑ και σε μικρότεροι βαθμό τους ΒΒ, τα διουρητικά και τους ΑΔΑ. Τα παραπάνω είναι σύμφωνα με αντίστοιχες μελέτες που αφορούσαν πληθυσμούς ασθενών με ΚΑ. Συγκεκριμένα, το προφίλ των ασθενών με ΚΑδΚΕ που περιγράφεται στη βιβλιογραφία, χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη ηλικία, πιο συχνά γυναικείο φύλο, παχυσαρκία, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια πνευμονοπάθεια και κολπική μαρμαρυγή^{27,79,104,105,126,251-253}.

Βέβαια, αυτές οι διαφορές σύμφωνα με τη θεωρία του ενός συνδρόμου με διαδοχικά στάδια οφείλονται στο γεγονός ότι στις διάφορες κλινικές μελέτες της ΚΑ που περιλαμβάνουν ασθενείς τόσο με διατηρημένο όσο και με μειωμένο ΚΕ, η κατανομή του ΚΕ έχει κωδωνοειδή μορφή και οι δύο τύποι της ΚΑ αποτελούν τα δύο άκρα του φάσματος. Συνεπώς, συγκρίνοντας ασθενείς από τα δύο άκρα του φάσματος της ΚΑ, είναι αναμενόμενο να προκύπτουν αποκλίσεις²⁹⁻³¹.

Το κύριο εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι η διαστολική λειτουργία, όπως αυτή εκτιμήθηκε από τη διαμιτροειδική ροή και τη ροή των πνευμονικών φλεβών με παλμικό Doppler και τις ταχύτητες του μιτροειδικού δακτυλίου με ιστικό Doppler, σε ασθενείς με ΚΑ είναι επηρεασμένη και δε διαφέρει μεταξύ των ασθενών με ΚΑδΚΕ και εκείνων με ΚΑμΚΕ. Σύμφωνα με αυτό το εύρημα, η διαστολική δυσλειτουργία φαίνεται να αποτελεί κοινό παρονομαστή και στους δύο τύπους ΚΑ.

Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς με ΚΑ δεν παρουσιάζαν σημαντικές διαφορές στους περισσότερους διαστολικούς δείκτες του παλμικού Doppler, με εξαίρεση την μεγαλύτερη διάρκεια του κύματος Α στους ασθενείς με ΚΑδΚΕ σε σχέση με εκείνους με ΚΑμΚΕ (διάμεσος 150 ms έναντι 122,50 ms, αντίστοιχα). Στους διαστολικούς δείκτες του ιστικού Doppler, επίσης δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων της ΚΑ, με εξαίρεση την όψιμη διαστολική ταχύτητα α' (τόσο στην πλάγια όσο και την διαφραγματική θέση του μιτροειδικού δακτυλίου) που ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς με ΚΑμΚΕ σε σχέση με τους ασθενείς με ΚΑδΚΕ.

Σε μια μελέτη των Garcia και συνεργατών που διερεύνησε τη συστολική και διαστολική λειτουργία ασθενών με ΚΑ με τη χρήση ιστικού Doppler δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με ΚΑ και ΚΕ >45% και εκείνων με ΚΕ <45% στις τιμές των ε' και IVRT αλλά εντοπίστηκαν διαφορές στην τιμή του α' που ήταν επίσης χαμηλότερη στους ασθενείς με ΚΑμΚΕ¹⁶. Σημαντική διαφορά της παρούσας μελέτης με εκείνη των Garcia και συνεργατών ήταν η εκτίμηση με ιστικό Doppler από τους τελευταίους των ταχυτήτων του μιτροειδικού δακτυλίου μόνο στο διαφραγματικό τμήμα, ενώ η παρούσα μελέτη αφορούσε και το πλάγιο τμήμα. Επίσης, οι Brucks και συνεργάτες σε μια μελέτη τους που αφορούσε ασθενείς με ΚΑ και αντίστοιχης ηλικίας άτομα χωρίς ΚΑ, όπου εκτιμήθηκε η διαστολική λειτουργία με παλμικό και ιστικό Doppler, διαπίστωσαν ότι διαστολική δυσλειτουργία παρουσίαζαν σχεδόν στο σύνολό τους οι ασθενείς με ΚΑ και ήταν ανεξάρτητη του ΚΕΑΚ²⁵⁴.

Οι Ommen και συνεργάτες όμως, σε μια μελέτη τους σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιακό καθετηριασμό και ταυτόχρονα υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη με παλμικό και ιστικό Doppler, διαπίστωσαν στους ασθενείς με KE <50% σημαντικά υψηλότερη ταχύτητα E και PV D, χαμηλότερη ταχύτητα A και υψηλότερο λόγο E/A καθώς και μικρότερο DT σε σχέση με εκείνους με KE >50%, ενώ χαμηλότερες ήταν και οι ταχύτητες e' και a', με υψηλότερο το λόγο E/e' μόνο όμως στην διαφραγματική θέση του μιτροειδικού δακτυλίου στους ίδιους ασθενείς ²²⁶. Ωστόσο πρέπει να αναφερθεί ότι σε αυτή τη μελέτη οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιακό καθετηριασμό και σε υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη είχαν παραπεμφθεί λόγω στηθαγχικών ενοχλημάτων στην πλειονότητα τους (73%) και σε μικρότερο ποσοστό για διερεύνηση δύσπνοιας.

Συνεπώς, θα μπορούσαμε να υποστηρίξουμε ότι το αιμοδυναμικό προφίλ μπορεί να είναι παρόμοιο μεταξύ ΚΑδΚΕ και ΚΑμΚΕ. Αναλυτικότερα, στην ΚΑμΚΕ, το μειωμένο ΚΕΑΚ, έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής, και η αύξηση των τελοδιαστολικών όγκων της ΑΚ σχετίζονται με διαταραχές στη διαστολική πλήρωση αυτής. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της ΑΚ και κατ' επέκταση αυξημένες πιέσεις Ακ και μετα-τριχοειδική πνευμονική υπέρταση, που τελικά οδηγεί σε ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας και αυξημένη φλεβική πίεση. Στην ίδια τελική αιμοδυναμική κατάσταση μπορούν να καταλήξουν και οι ασθενείς με ΚΑδΚΕ όπου λόγω της διαστολικής δυσλειτουργίας παρατηρείται δυσανάλογη αύξηση των πιέσεων πλήρωσης της ΑΚ. Θα μπορούσαμε με άλλα λόγια να υποστηρίξουμε ότι η διαστολική δυσλειτουργία αποτελεί το κοινό παθογενετικό σημείο για την εκδήλωση των αιμοδυναμικών επιπτώσεων της νόσου και για τους δύο τύπους ΚΑ. Πρόκειται δηλαδή για ένα σύνδρομο με δύο στάδια τα οποία σε μεγάλο βαθμό αλληλοκαλύπτονται και διαδέχονται το ένα το άλλο.

Επιπλέον, στην παρούσα μελέτη εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές κυρίως για τις παραμέτρους της ροής των πνευμονικών φλεβών και των ταχυτήτων του μιτροειδικού δακτυλίου μεταξύ των ασθενών με ΚΑ και εκείνων της ομάδας ελέγχου. Παρόλο που διαστολική

δυσλειτουργία μπορεί να υπάρχει και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς χωρίς ΚΑ, αυτή είναι πιο συχνή και πιο σοβαρή σε ασθενείς με ΚΑ, αντίστοιχης ηλικίας²⁵⁴. Πράγματι, στην παρούσα μελέτη το 40% των ασθενών της ομάδας ελέγχου παρουσίαζαν ευρήματα διαστολικής δυσλειτουργίας κυρίως του τύπου διαταραχής της χάλασης, ενώ όλοι οι ασθενείς με ΚΑ, ανεξάρτητα του ΚΕ παρουσίαζαν διαστολική δυσλειτουργία.

Άλλο ένα εύρημα της παρούσας μελέτης είναι σημαντικές διαφορές που εντοπίστηκαν στην ταχύτητα του συστολικού κύματος s' του ιστικού Doppler τόσο στην πλάγια όσο και στη διαφραγματική θέση του μιτροειδικού δακτυλίου μεταξύ των τριών ομάδων. Οι ασθενείς με ΚΑ παρουσίαζαν επηρεασμένη συστολική λειτουργία όπως αυτή εκφράζεται από το συστολικό κύμα s' του ιστικού Doppler σε σχέση με την ομάδα ελέγχου αλλά και μεταξύ των ασθενών με ΚΑ η συστολική λειτουργία ήταν περισσότερο διαταραγμένη σε εκείνους με ΚΑμΚΕ σε σχέση με τους ασθενείς με ΚΑδΚΕ. Το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΚΑδΚΕ παρουσίαζαν σημαντικά χαμηλότερη συστολική ταχύτητα s' του μιτροειδικού δακτυλίου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου αποτελεί ένδειξη ότι η συστολική λειτουργία είναι διαταραγμένη στους ασθενείς με ΚΑδΚΕ παρόλο που το ΚΕ διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα. Δεν αμφισβητείται πλέον το γεγονός ότι ένα φυσιολογικό ΚΕ δεν είναι απαραίτητα και ενδεικτικό φυσιολογικής μυοκαρδιακής λειτουργίας ή έστω φυσιολογικής κοιλιακής συσπαστικότητας, αφού πλήθος μελετών που εκτίμησαν τη συστολική λειτουργία σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ τόσο με επεμβατικό (μέτρηση της τελοσυστολικής elastance) όσο και με υπερηχοκαρδιογραφικό τρόπο (με το ιστικό Doppler όσο και με νεότερες τεχνικές όπως τη μελέτη της παραμόρφωσης) έχουν δείξει μικρές αλλά ανιχνεύσιμες διαταραχές στους δείκτες της συστολικής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς^{17,18,90,165,181,201,203}. Συνεπώς, και η παρούσα μελέτη έρχεται να υποστηρίξει τη χρήση του όρου ΚΑ με «διατηρημένο κλάσμα εξώθησης» και όχι ΚΑ με «διατηρημένη συστολική λειτουργία» σε αυτή την ομάδα των ασθενών και να επιβεβαιώσει την θεωρία του ενός συνδρόμου με διαδοχικά στάδια.

Επιπρόσθετα, η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει τα ευρήματα προγενέστερων μελετών που

αφορούν το διαφορετικό τύπο αναδιαμόρφωσης της ΑΚ που παρατηρείται μεταξύ ασθενών με ΚΑδΚΕ και εκείνων με ΚΑμΚΕ. Πράγματι, οι ασθενείς με ΚΑδΚΕ σύμφωνα με τη βιβλιογραφία παρουσιάζουν φυσιολογικές διαστάσεις και όγκους της αριστερής κοιλίας, ενώ αυξημένη είναι η μάζα αυτής και το σχετικό πάχος των τοιχωμάτων της ^{53,116,165,196}. Από τα ευρήματα της υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης δύο διαστάσεων της παρούσας μελέτης προέκυψαν σημαντικές διαφορές στις διαστάσεις, τους όγκους και το πάχος των τοιχωμάτων της ΑΚ μεταξύ των δύο ομάδων της ΚΑ. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με ΚΑδΚΕ σε σχέση με τους ασθενείς με ΚΑμΚΕ παρουσίαζαν μικρότερες τελοδιαστολικές και τελοσυστολικές διαστάσεις και αντίστοιχους όγκους της ΑΚ αλλά παχύτερα τοιχώματα αυτής που αντιστοιχούν σε συγκεντρικού τύπου αναδιαμόρφωση αυτής, ενώ αντίθετα, οι ασθενείς με ΚΑμΚΕ παρουσίαζαν διάταση της ΑΚ με λεπτότερα τοιχώματα αυτής.

Από τις αιματολογικές παραμέτρους, ενδιαφέρον εύρημα αποτελούν τα σημαντικά υψηλότερα επίπεδα BNP στην ομάδα της ΚΑμΚΕ σε σχέση με την ομάδα της ΚΑδΚΕ. Και οι δύο ομάδες της ΚΑ βέβαια έχουν υψηλότερα επίπεδα BNP σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Επίσης, τα επίπεδα του BNP βρέθηκε να συσχετίζονται σημαντικά τόσο με συστολικούς (ΚΕΑΚ, s') όσο και διαστολικούς (Ε/Α, Ε/ε') υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες, καθώς και με τη λειτουργική κατάσταση όπως αυτή εκφράζεται από την ταξινόμηση κατά ΝΥΗΑ.

Το εύρημα αυτό είναι σύμφωνο με παλαιότερες μελέτες και υποστηρίζεται ότι το BNP αποτελεί πέρα από σημαντικό διαγνωστικό δείκτη και ένα δείκτη σοβαρότητας και πρόγνωσης της ΚΑ ^{63,136,137}. Πιο συγκεκριμένα μελέτες έδειξαν πως τα επίπεδα του BNP σχετίζονται με την πίεση ενσφήνωσης στα πνευμονικά τριχοειδή, με την τελοδιαστολική πίεση της ΑΚ και με το ΚΕ και τα επίπεδά του να αυξάνονται ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου και τη λειτουργική τάξη κατά ΝΥΗΑ σε ασθενείς με ΚΑ. Επίσης, τα επίπεδά του ανταποκρίνονται στη βαρύτητα της διαστολικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ, αποτελούν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες μέρος του διαγνωστικού αλγορίθμου της ΚΑδΚΕ και επιπλέον σχετίζονται με τη νοσηρότητα και με τη

θνησιμότητα από ΚΑ ^{2,3,255-257}. Αξιίζει να σημειωθεί ότι τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων επηρεάζονται από διάφορες καταστάσεις όπως ηλικία, φύλο, νεφρική ανεπάρκεια, παχυσαρκία, κολπική μαρμαρυγή αλλά στην παρούσα μελέτη δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ομάδων στις παραπάνω παραμέτρους ^{79,89}.

Τέλος, ενδιαφέροντα ευρήματα προέκυψαν και από την αναζήτηση συσχετίσεων μεταξύ των υπερηχογραφικών δεικτών διαστολικής λειτουργίας, του όγκου του Ακ, της λειτουργικής τάξης κατά NYHA και του ΚΕΑΚ στους ασθενείς με ΚΑ. Συγκεκριμένα ο όγκος του Ακ βρέθηκε να συσχετίζεται με τους διαστολικούς δείκτες όπως το E/A και το E/e' αλλά δεν ανιχνεύτηκε συσχέτιση με το ΚΕΑΚ και την τάξη NYHA. Επίσης, ο όγκος του Ακ ήταν μεγαλύτερος στους ασθενείς με ΚΑ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου αλλά δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων της ΚΑ. Ο όγκος του Ακ, σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες φαίνεται να σχετίζεται τόσο με τη συστολική όσο και τη διαστολική δυσλειτουργία και να αντικατοπτρίζει τις χρόνιες αιμοδυναμικές καταστάσεις της ΑΚ, αποτελώντας σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για πτωχή ανοχή στην άσκηση, εκδήλωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, κολπικής μαρμαρυγής και θανάτου ^{232,233,258,259}.

Όσον αφορά τη λειτουργική τάξη κατά NYHA, παρατηρήθηκε συσχέτισή της με τους διαστολικούς υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες καθώς και με τα επίπεδα του BNP, ενώ δεν ανιχνεύτηκε σημαντική συσχέτιση με το ΚΕΑΚ. Πιο συγκεκριμένα, ο λόγος E/e' παρουσιάζει ισχυρή θετική συσχέτιση με την τάξη κατά NYHA, εύρημα που συμπίπτει με εκείνα προηγούμενων μελετών, μιας και υψηλός λόγος E/e' φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης που είναι γνωστό ότι ευθύνονται για την εκδήλωση συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΚΑ τόσο σε ηρεμία, όσο και στην προσπάθεια ^{63,195,220,242,260-262}.

Περιορισμοί μελέτης

Στους περιορισμούς της μελέτης θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν το μικρό δείγμα των ασθενών σε κάθε ομάδα, που δεν επέτρεψε την διεξαγωγή πιο σύνθετων αναλύσεων, η χρήση υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας που όπως ειπώθηκε συνοδεύονται από πολλούς περιορισμούς (επηρεάζονται από ηλικία, προφορτίο, καρδιακή συχνότητα, μιτροειδική νόσο κ.ά.) και η απουσία αιμοδυναμικών δεικτών διαστολικής λειτουργίας από καρδιακό καθετηριασμό, που αποτελεί και την εξέταση εκλογής για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας. Η ενσωμάτωση αιμοδυναμικών παραμέτρων από καρδιακό καθετηριασμό στο πρωτόκολλο της παρούσας μελέτης θα μπορούσε να αποτελέσει και μια πρόταση για μελλοντική έρευνα, που, εκτός του να εντοπίσει με μεγαλύτερη αξιοπιστία τις διαφορές στη διαστολική λειτουργία, θα μπορούσε να εξετάσει την εγκυρότητα και την αξιοπιστία των υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά θα μπορούσαν να αναφερθούν τα ακόλουθα:

- Η διαστολική δυσλειτουργία φαίνεται να αποτελεί κοινό σημείο και στους δύο τύπους ΚΑ, όπως προκύπτει από τη σύγκριση των υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών διαστολικής λειτουργίας μεταξύ ασθενών με ΚΑδΚΕ και ασθενών με ΚΑμΚΕ.
- Παρόλο που διαστολική δυσλειτουργία μπορεί να υπάρχει και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς χωρίς ΚΑ, αυτή είναι πιο συχνή και πιο σοβαρή σε ασθενείς με ΚΑ, αντίστοιχης ηλικίας.
- Στους ασθενείς με ΚΑδΚΕ το διατηρημένο ΚΕ δε συνεπάγεται απαραίτητα και φυσιολογική συστολική δυσλειτουργία, μιας και αναφέρονται μικρές αλλά ανιχνεύσιμες διαταραχές στους δείκτες της συστολικής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς. Συνεπώς, προτιμότερη είναι η χρήση του όρου ΚΑ με «διατηρημένο κλάσμα εξώθησης» και όχι ΚΑ με «διατηρημένη συστολική λειτουργία» σε αυτή την ομάδα των ασθενών.
- Τα επίπεδα BNP είναι υψηλότερα στους ασθενείς με ΚΑμΚΕ σε σχέση με τους ασθενείς με ΚΑδΚΕ και φαίνεται να σχετίζονται σημαντικά τόσο με συστολικούς όσο και διαστολικούς υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες καθώς και με τη λειτουργική τάξη κατά NYHA.
- Η τάξη κατά NYHA φαίνεται να σχετίζεται με τους υπερηχοκαρδιογραφικούς διαστολικούς δείκτες αλλά όχι με το ΚΕΑΚ.

Βιβλιογραφία

1. Samara MA, Tang WHW. Heart Failure with Systolic Dysfunction. In: Griffin BP, ed. Manual of Cardiovascular Medicine. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013:126.
2. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012;33:1787-847.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013.
4. Zhang Y, Kilgore ML, Arora T, et al. Design and rationale of studies of neurohormonal blockade and outcomes in diastolic heart failure using OPTIMIZE-HF registry linked to Medicare data. Int J Cardiol 2013;166:230-5.
5. Patel K, Fonarow GC, Kitzman DW, et al. Aldosterone Antagonists and Outcomes in Real-World Older Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. JACC Heart Fail 2013;1:40-7.
6. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. JAMA 2013;309:781-91.
7. Aston G. A focus on heart failure. Hosp Health Netw 2013;87:40, 9-50, 1.
8. Bishu K, Deswal A, Chen HH, et al. Biomarkers in acutely decompensated heart failure with preserved or reduced ejection fraction. Am Heart J 2012;164:763-70.e3.
9. Rector TS, Carson PE, Anand IS, et al. Assessment of long-term effects of irbesartan on heart failure with preserved ejection fraction as measured by the minnesota living with heart failure questionnaire in the irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial. Circ Heart Fail 2012;5:217-25.
10. Abouezzeddine OF, Redfield MM. Who has advanced heart failure?: definition and epidemiology. Congest Heart Fail 2011;17:160-8.
11. Kitzman DW. Understanding results of trials in heart failure with preserved ejection fraction: remembering forgotten lessons and enduring principles. J Am Coll Cardiol 2011;57:1687-9.
12. Hadano Y, Murata K, Yamamoto T, et al. Usefulness of mitral annular velocity in predicting exercise tolerance in patients with impaired left ventricular systolic function. Am J Cardiol 2006;97:1025-8.
13. Skaluba SJ, Litwin SE. Mechanisms of exercise intolerance: insights from tissue Doppler imaging. Circulation 2004;109:972-7.
14. Bajraktari G, Batalli A, Poniku A, et al. Left ventricular markers of global dyssynchrony predict limited exercise

- capacity in heart failure, but not in patients with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Ultrasound* 2012;10:36.
15. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, et al. Advantages of deformation indices over systolic velocities in assessment of longitudinal systolic function in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:292-302.
 16. García EH, Perna ER, Farías EF, et al. Reduced systolic performance by tissue Doppler in patients with preserved and abnormal ejection fraction: new insights in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2006;108:181-8.
 17. Petersen JW, Nazir TF, Lee L, Garvan CS, Karimi A. Speckle tracking echocardiography-determined measures of global and regional left ventricular function correlate with functional capacity in patients with and without preserved ejection fraction. *Cardiovasc Ultrasound* 2013;11:20.
 18. Yip GW-K, Zhang Q, Xie J-M, et al. Resting global and regional left ventricular contractility in patients with heart failure and normal ejection fraction: insights from speckle-tracking echocardiography. *Heart* 2011;97:287-94.
 19. Brouwers FP, Hillege HL, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Comparing new onset heart failure with reduced ejection fraction and new onset heart failure with preserved ejection fraction: an epidemiologic perspective. *Curr Heart Fail Rep* 2012;9:363-8.
 20. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J* 2013;34:1424-31.
 21. Ho JE, Gona P, Pencina MJ, et al. Discriminating clinical features of heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the community. *Eur Heart J* 2012;33:1734-41.
 22. Ho JE, Lyass A, Lee DS, et al. Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2013;6:279-86.
 23. Kaneko H, Suzuki S, Yajima J, et al. Clinical characteristics and long-term clinical outcomes of Japanese heart failure patients with preserved versus reduced left ventricular ejection fraction: a prospective cohort of Shinken Database 2004-2011. *J Cardiol* 2013;62:102-9.
 24. Rickenbacher P, Pfisterer M, Burkard T, et al. Why and how do elderly patients with heart failure die? Insights from the TIME-CHF study. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1218-29.
 25. Santhanakrishnan R, Chong JPC, Ng TP, et al. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1338-47.
 26. Satomura H, Wada H, Sakakura K, et al. Congestive heart failure in the elderly: comparison between reduced ejection fraction and preserved ejection fraction. *J Cardiol* 2012;59:215-9.
 27. Vaduganathan M, Fonarow GC. Epidemiology of hospitalized heart failure: differences and similarities between

patients with reduced versus preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin* 2013;9:271-6, v.

28. van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2012;126:830-9.
29. Borlaug BA, Redfield MM. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation* 2011;123:2006-13; discussion 14.
30. Bronzwaer JGF, Paulus WJ. Diastolic and systolic heart failure: different stages or distinct phenotypes of the heart failure syndrome? *Curr Heart Fail Rep* 2009;6:281-6.
31. Chatterjee K, Massie B. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. *J Card Fail* 2007;13:569-76.
32. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation* 2011;123:1996-2004; discussion 5.
33. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Diastolic heart failure: a separate disease or selection bias? *Prog Cardiovasc Dis* 2007;49:275-83.
34. Páez-Rubio MI, Carrasco-Sánchez FJ, Escobar-Cervantes C, et al. Heart failure with preserved and reduced ejection fraction: different phenotypes in old-elderly patients? *Eur J Intern Med* 2013;24:346-8.
35. Schwartzberg S, Redfield MM, From AM, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:442-51.
36. van Heerebeek L, Franssen CPM, Hamdani N, Verheugt FWA, Somsen GA, Paulus WJ. Molecular and cellular basis for diastolic dysfunction. *Curr Heart Fail Rep* 2012;9:293-302.
37. Gerber Y, Weston SA, Berardi C, et al. Contemporary Trends in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction After Myocardial Infarction: A Community Study. *Am J Epidemiol* 2013.
38. Purcell IF, Poole-Wilson PA. *Eur J Heart Fail.* Heart failure: why and how to define it? NETHERLANDS 1999;7-10.
39. Giamouzis G, Giannakoulas G, Butler J, Eleftheriades JA, Tschöpe C, Triposkiadis F. Heart failure 2012. *Cardiol Res Pract* 2012;2012:126324.
40. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:e6-e245.
41. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106:3068-72.
42. Gupta DK, Shah AM, Castagno D, et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in African-Americans - The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JACC Heart Fail* 2013;1:156-63.
43. Τρυποσκιάδης Φ , Σκουλαρίγκης Ι , Χαντηνικολάου Λ, Starling RC. Καρδιακή Ανεπάρκεια. *Καρδιολογία*.

Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός; 2003:635.

44. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol* 2008;101:1016-22.
45. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, et al. Incremental Reduction in Risk of Death Associated With Use of Guideline-Recommended Therapies in Patients With Heart Failure: A Nested Case-Control Analysis of IMPROVE HF. *J Am Heart Assoc* 2012;1:16-26.
46. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:30-41.
47. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397-402.
48. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* 2007;115:1563-70.
49. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202.
50. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997;350:829-33.
51. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003;361:1843-8.
52. Cleland JGF, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24:442-63.
53. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet* 2006;367:356-67.
54. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation* 2005;111:2837-49.
55. Mann DL. Left ventricular size and shape: determinants of mechanical signal transduction pathways. *Heart Fail Rev* 2005;10:95-100.
56. Dong H, Mosca H, Gao E, Akins RE, Gidding SS, Tsuda T. Integrated wall stress: a new methodological approach to assess ventricular workload and myocardial contractile reserve. *J Transl Med* 2013;11:183.
57. Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ Res* 2013;113:739-53.

58. Verloop WL, Beertink MMA, Nap A, et al. Renal denervation in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. Rationale and design of the DIASTOLE (Denervation of the renal Sympathetic nerves in heart failure with normal Left Ventricle Ejection fraction) trial. *Eur J Heart Fail* 2013.
59. Bhatia V, Bhatia R, Mathew B. Angiotensin receptor blockers in congestive heart failure: evidence, concerns, and controversies. *Cardiol Rev* 2005;13:297-303.
60. Azevedo PS, Minicucci MF, Santos PP, Paiva SAR, Zornoff LAM. Energy metabolism in cardiac remodeling and heart failure. *Cardiol Rev* 2013;21:135-40.
61. Kolwicz SC, Purohit S, Tian R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. *Circ Res* 2013;113:603-16.
62. Wang J, Guo T. Metabolic remodeling in chronic heart failure. *J Zhejiang Univ Sci B* 2013;14:688-95.
63. de Denus S, Lavoie J, Ducharme A, et al. Differences in biomarkers in patients with heart failure with a reduced vs a preserved left ventricular ejection fraction. *Can J Cardiol* 2012;28:62-8.
64. van Kimmenade RRJ, Januzzi JL. Emerging biomarkers in heart failure. *Clin Chem* 2012;58:127-38.
65. King M, Kingery J, Casey B. Diagnosis and evaluation of heart failure. *Am Fam Physician* 2012;85:1161-8.
66. Solomon SD, Wang D, Finn P, et al. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2004;110:2180-3.
67. Dickstein K. ELITE II and Val-HeFT are different trials: together what do they tell us? *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:240-3.
68. Kuenzli A, Bucher HC, Anand I, et al. Meta-analysis of combined therapy with angiotensin receptor antagonists versus ACE inhibitors alone in patients with heart failure. *PLoS One* 2010;5:e9946.
69. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450-6.
70. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
71. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
72. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-9.
73. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
74. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in

Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.

75. Yamamoto K, Nishimura RA, Chaliki HP, Appleton CP, Holmes DR, Redfield MM. Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease: critical role of left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1819-26.
76. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
77. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
78. Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2013;22:193-278.
79. Garg N, Senthilkumar A, Nusair MB, Goyal N, Garg RK, Alpert MA. Heart failure with a normal left ventricular ejection fraction: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Med Sci* 2013;346:129-36.
80. Mitchell JE, Tam SW, Trivedi K, et al. Atrial fibrillation and mortality in African American patients with heart failure: results from the African American Heart Failure Trial (A-HeFT). *Am Heart J* 2011;162:154-9.
81. Elkayam U, Bitar F. Effects of nitrates and hydralazine in heart failure: clinical evidence before the african american heart failure trial. *Am J Cardiol* 2005;96:37i-43i.
82. Cheng JWM. A review of isosorbide dinitrate and hydralazine in the management of heart failure in black patients, with a focus on a new fixed-dose combination. *Clin Ther* 2006;28:666-78.
83. Cohn JN, Tam SW, Anand IS, et al. Isosorbide dinitrate and hydralazine in a fixed-dose combination produces further regression of left ventricular remodeling in a well-treated black population with heart failure: results from A-HeFT. *J Card Fail* 2007;13:331-9.
84. *Cardiovasc J Afr.* SHIfT: Ivabradine's additional clinical benefits regardless of background beta-blocker dose. *South Africa* 2012:360.
85. Fox K, Komajda M, Ford I, et al. Effect of ivabradine in patients with left-ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials. *Eur Heart J* 2013;34:2263-70.
86. Ahmed A, Waagstein F, Pitt B, et al. Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in the Digitalis Investigation Group trial. *Am J Cardiol* 2009;103:82-7.
87. From AM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology and emerging therapies. *Cardiovasc Ther* 2011;29:e6-21.
88. Baicu C, Zile M, Bonnenma D. Pathophysiology of Diastolic Heart Failure: Relaxation and Stiffness. In: Klein A, Garcia M, eds. *Diastology clinical approach to diastolic heart failure*. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008.
89. Liu Y, Haddad T, Dwivedi G. Heart failure with preserved ejection fraction: current understanding and emerging concepts. *Curr Opin Cardiol* 2013;28:187-96.

90. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011;32:670-9.
91. Tschöpe C, Lam CSP. Diastolic heart failure: What we still don't know. Looking for new concepts, diagnostic approaches, and the role of comorbidities. *Herz* 2012;37:875-9.
92. Notomi Y, Popovic ZB, Yamada H, et al. Ventricular untwisting: a temporal link between left ventricular relaxation and suction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H505-13.
93. Bombardini T. Myocardial contractility in the echo lab: molecular, cellular and pathophysiological basis. *Cardiovasc Ultrasound* 2005;3:27.
94. Brutsaert DL. Cardiac dysfunction in heart failure: the cardiologist's love affair with time. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;49:157-81.
95. van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HWM, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006;113:1966-73.
96. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, Sanderson JE, Frenneaux M. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction: from molecular mechanisms to exercise haemodynamics. *Int J Cardiol* 2012;158:337-43.
97. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002;105:1387-93.
98. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation* 2002;105:1503-8.
99. Cortina A, Reguero J, Segovia E, et al. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the north of Spain). *Am J Cardiol* 2001;87:1417-9.
100. Sakata Y, Shimokawa H. Epidemiology of heart failure in Asia. *Circ J* 2013;77:2209-17.
101. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013;113:646-59.
102. Santhanakrishnan R, Ng TP, Cameron VA, et al. The Singapore Heart Failure Outcomes and Phenotypes (SHOP) study and Prospective Evaluation of Outcome in Patients with Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction (PEOPLE) study: rationale and design. *J Card Fail* 2013;19:156-62.
103. Mahadevan G, Dwivedi G, Williams L, Steeds RP, Frenneaux M. Epidemiology and diagnosis of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: rationale and design of the study. *Eur J Heart Fail* 2012;14:106-12.
104. Yip GWK, Wang M, Wang T, et al. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 2008;94:573-80.
105. Gurwitz JH, Magid DJ, Smith DH, et al. Contemporary prevalence and correlates of incident heart failure with

preserved ejection fraction. *Am J Med* 2013;126:393-400.

106. Zannad F, Garcia AA, Anker SD, et al. Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document. *Eur J Heart Fail* 2013.
107. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-9.
108. Lam CSP, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:18-28.
109. Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H, Shimokawa H, CHART-2 Investigators. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan--first report from the CHART-2 study. *Circ J* 2011;75:823-33.
110. Magaña-Serrano JA, Almahmeed W, Gomez E, et al. Prevalence of heart failure with preserved ejection fraction in Latin American, Middle Eastern, and North African Regions in the I PREFER study (Identification of Patients With Heart Failure and PREserved Systolic Function: an epidemiological regional study). *Am J Cardiol* 2011;108:1289-96.
111. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:649-56.
112. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation* 2012;126:65-75.
113. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006;296:2209-16.
114. Lau E, Tang WHW. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Restrictive Cardiomyopathy. In: Griffin BP, ed. *Manual of Cardiovascular Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013:150.
115. Volpe M, McKelvie R, Drexler H. Hypertension as an underlying factor in heart failure with preserved ejection fraction. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010;12:277-83.
116. Katz DH, Beussink L, Sauer AJ, Freed BH, Burke MA, Shah SJ. Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes Associated With Eccentric Versus Concentric Left Ventricular Hypertrophy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol* 2013.
117. Danzmann LC, Bodanese LC, Köhler I, Torres MR. Left atrioventricular remodeling in the assessment of the left ventricle diastolic function in patients with heart failure: a review of the currently studied echocardiographic variables. *Cardiovasc Ultrasound* 2008;6:56.
118. Bhella PS, Prasad A, Heinicke K, et al. Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1296-304.
119. de Boer RA, Edelmann F, Cohen-Solal A, Mamas MA, Maisel A, Pieske B. Galectin-3 in heart failure with

preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2013.

120. Glezeva N, Baugh JA. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Fail Rev* 2013.
121. Tamaki S, Mano T, Sakata Y, et al. Interleukin-16 promotes cardiac fibrosis and myocardial stiffening in heart failure with preserved ejection fraction. *PLoS One* 2013;8:e68893.
122. Chen W-S, Chen S-J, Lee C-C, Cherng W-J, Liu M-H, Wang C-H. Plasma P-selectin predicts long-term cardiovascular events in hospitalized patients with suspected coronary artery disease and preserved left ventricular function: a 10-year follow-up study. *Biomed J* 2013;36:137-43.
123. Gómez-Garre D, González-Rubio ML, Muñoz-Pacheco P, Caro-Vadillo A, Aragoncillo P, Fernández-Cruz A. Rosuvastatin added to standard heart failure therapy improves cardiac remodelling in heart failure rats with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2010;12:903-12.
124. Hamdani N, Bishu KG, von Frieling-Salewsky M, Redfield MM, Linke WA. Deranged myofilament phosphorylation and function in experimental heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Res* 2013;97:464-71.
125. Krüger M, Kötter S, Grützner A, et al. Protein kinase G modulates human myocardial passive stiffness by phosphorylation of the titin springs. *Circ Res* 2009;104:87-94.
126. Wood P, Piran S, Liu PP. Diastolic heart failure: progress, treatment challenges, and prevention. *Can J Cardiol* 2011;27:302-10.
127. Marwick TH, Raman SV, Carrió I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:429-39.
128. Sanderson JE, Fraser AG. Systolic dysfunction in heart failure with a normal ejection fraction: echo-Doppler measurements. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;49:196-206.
129. Kamimura D, Ohtani T, Sakata Y, et al. Ca²⁺ entry mode of Na⁺/Ca²⁺ exchanger as a new therapeutic target for heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2012;33:1408-16.
130. Kim M-N, Park S-M, Shim W-J, Kim Y-H, Kim S-A, Cho D-H. The relationship between aortic stiffness and left ventricular dyssynchrony in hypertensive patients with preserved left ventricular systolic function. *Clin Exp Hypertens* 2012;34:410-6.
131. Granzier H, Wu Y, Siegfried L, LeWinter M. Titin: physiological function and role in cardiomyopathy and failure. *Heart Fail Rev* 2005;10:211-23.
132. Radke MH, Peng J, Wu Y, et al. Targeted deletion of titin N2B region leads to diastolic dysfunction and cardiac atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:3444-9.
133. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the

Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209-16.

134. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-50.
135. van Veldhuisen DJ, Linssen GCM, Jaarsma T, et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1498-506.
136. Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, et al. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2012;110:870-6.
137. Mannacio V, Antignano A, De Amicis V, et al. B-type natriuretic peptide as a biochemical marker of left ventricular diastolic function: assessment in asymptomatic patients 1 year after valve replacement for aortic stenosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17:371-7.
138. Zile MR, Kjellstrom B, Bennett T, et al. Effects of exercise on left ventricular systolic and diastolic properties in patients with heart failure and a preserved ejection fraction versus heart failure and a reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2013;6:508-16.
139. Borlaug BA, Jaber WA, Ommen SR, Lam CSP, Redfield MM, Nishimura RA. Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart* 2011;97:964-9.
140. Penicka M, Bartunek J, Trakalova H, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in outpatients with unexplained dyspnea: a pressure-volume loop analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1701-10.
141. Donal E, Thebault C, Lund LH, et al. Heart failure with a preserved ejection fraction additive value of an exercise stress echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:656-65.
142. Norman HS, Oujiri J, Larue SJ, Chapman CB, Margulies KB, Sweitzer NK. Decreased cardiac functional reserve in heart failure with preserved systolic function. *J Card Fail* 2011;17:301-8.
143. Zhang L, Dokainish H. Echocardiography in the assessment of heart failure. *Minerva Cardioangiol* 2009;57:457-66.
144. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993;88:107-15.
145. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med* 2002;137:631-9.
146. Jones RC, Francis GS, Lauer MS. Predictors of mortality in patients with heart failure and preserved systolic function in the Digitalis Investigation Group trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1025-9.
147. Komajda M, Carson PE, Hetzel S, et al. Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection

fraction: findings from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE). *Circ Heart Fail* 2011;4:27-35.

148. Ennezat PV, Maréchaux S, Six-Carpentier M, et al. Renal resistance index and its prognostic significance in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3908-13.
149. Anguita M, Castillo JC, Ruiz M, et al. Differences in outcome of heart failure with preserved or depressed systolic function in patients older than 70 years who receive beta blockers. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65:22-8.
150. Badheka AO, Rathod A, Kizilbash MA, et al. Comparison of mortality and morbidity in patients with atrial fibrillation and heart failure with preserved versus decreased left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2011;108:1283-8.
151. Lam CSP, Carson PE, Anand IS, et al. Sex differences in clinical characteristics and outcomes in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail* 2012;5:571-8.
152. Chan MMY, Lam CSP. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? *Eur J Heart Fail* 2013;15:604-13.
153. Zile MR, Gaasch WH, Anand IS, et al. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) trial. *Circulation* 2010;121:1393-405.
154. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41-6.
155. Campbell RT, Jhund PS, Castagno D, Hawkins NM, Petrie MC, McMurray JJV. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-preserved, and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2349-56.
156. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *European Heart Journal* 2006;27:2338-45.
157. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine* 2008;359:2456-67.
158. Chow SL. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *IMPORTANT INFORMATION ON THE RELEASE OF PSAP 2013 BOOK 1 CARDIOLOGY/ENDOCRINOLOGY* 2013;1:e391-e479.
159. Desai AS, Lewis EF, Li R, et al. Rationale and design of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial: a randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction. *Am Heart J* 2011;162:966-72.e10.
160. Deswal A, Richardson P, Bozkurt B, Mann DL. Results of the Randomized Aldosterone Antagonism in Heart

Failure with Preserved Ejection Fraction trial (RAAM-PEF). *J Card Fail* 2011;17:634-42.

161. Edelmann F, Schmidt AG, Gelbrich G, et al. Rationale and design of the 'aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure' trial: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity and diastolic function in patients with symptomatic diastolic heart failure (Aldo-DHF). *Eur J Heart Fail* 2010;12:874-82.
162. Lund LH, Ståhlberg M. Aldosterone inhibition in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA* 2013;310:205.
163. Mottram PM, Haluska B, Leano R, Cowley D, Stowasser M, Marwick TH. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2004;110:558-65.
164. Zouein FA, de Castro Brás LE, da Costa DV, Lindsey ML, Kurdi M, Booz GW. Heart failure with preserved ejection fraction: emerging drug strategies. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;62:13-21.
165. Aziz F, Tk L-A, Enweluzo C, Dutta S, Zaeem M. Diastolic heart failure: a concise review. *J Clin Med Res* 2013;5:327-34.
166. Shah AM, Shin SH, Takeuchi M, et al. Left ventricular systolic and diastolic function, remodelling, and clinical outcomes among patients with diabetes following myocardial infarction and the influence of direct renin inhibition with aliskiren. *European journal of heart failure* 2012;14:185-92.
167. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, Lacourcière Y, Gong J, Lefkowitz MP. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *The Lancet* 2010;375:1255-66.
168. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *The Lancet* 2012.
169. Andersen MJ, Ersbøll M, Axelsson A, et al. Sildenafil and diastolic dysfunction after acute myocardial infarction in patients with preserved ejection fraction: the Sildenafil and Diastolic Dysfunction After Acute Myocardial Infarction (SIDAMI) trial. *Circulation* 2013;127:1200-8.
170. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1268-77.
171. Jacobshagen C, Belardinelli L, Hasenfuss G, Maier LS. Ranolazine for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction: background, aims, and design of the RALI-DHF study. *Clin Cardiol* 2011;34:426-32.
172. Little WC, Zile MR, Kitzman DW, Hundley WG, O'Brien TX, deGroof RC. The effect of alagebrium chloride (ALT-711), a novel glucose cross-link breaker, in the treatment of elderly patients with diastolic heart failure. *Journal of cardiac failure* 2005;11:191-5.
173. Thohan V, Koerner MM, Pratt CM. Improvements in diastolic function among patients with advanced systolic

- heart failure utilizing alagebrium (an oral advanced glycation end-product crosslink breaker). *Circulation*; 2005. p. U620-U.
174. Cleland JG, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* 2002;360:1631-9.
 175. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* 2005;112:3738-44.
 176. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. The heart failure spectrum: time for a phenotype-oriented approach. *Circulation* 2009;119:3044-6.
 177. Lee DS, Gona P, Vasan RS, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation* 2009;119:3070-7.
 178. Castagno D, Skali H, Takeuchi M, et al. Association of heart rate and outcomes in a broad spectrum of patients with chronic heart failure: results from the CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) program. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1785-95.
 179. Goldsmith SR, Dick C. Differentiating systolic from diastolic heart failure: pathophysiologic and therapeutic considerations. *Am J Med* 1993;95:645-55.
 180. Altekin RE, Yanikoglu A, Karakas MS, Ozel D, Yilmaz H, Demir I. Evaluation of left atrial function using two-dimensional speckle tracking echocardiography in end-stage renal disease patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Kardiol Pol* 2013;71:341-51.
 181. Wang J, Khoury DS, Thohan V, Torre-Amione G, Nagueh SF. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation* 2007;115:1376-83.
 182. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, et al. Impaired Systolic Function by Strain Imaging in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013.
 183. Wenzelburger FWG, Tan YT, Choudhary FJ, Lee ESP, Leyva F, Sanderson JE. Mitral annular plane systolic excursion on exercise: a simple diagnostic tool for heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:953-60.
 184. Wang J, Khoury DS, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:1283-9.
 185. Drazner MH. The transition from hypertrophy to failure: how certain are we? *Circulation* 2005;112:936-8.
 186. Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006;114:216-25.
 187. Maurer MS, El Khoury Rumbarger L, King DL. Ventricular volume and length in hypertensive diastolic heart

failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1051-7.

188. Ariely R, Evans K, Mills T. Heart failure in China: a review of the literature. *Drugs* 2013;73:689-701.
189. Kingue S, Dzudie A, Menanga A, Akono M, Ouankou M, Muna W. [A new look at adult chronic heart failure in Africa in the age of the Doppler echocardiography: experience of the medicine department at Yaounde General Hospital]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2005;54:276-83.
190. Nicholls MG, Richards AM. Is hypertension a leading cause of heart failure in Chinese? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29:850-1.
191. Rame JE, Ramilo M, Spencer N, et al. Development of a depressed left ventricular ejection fraction in patients with left ventricular hypertrophy and a normal ejection fraction. *Am J Cardiol* 2004;93:234-7.
192. Cahill JM, Ryan E, Travers B, Ryder M, Ledwidge M, McDonald K. Progression of preserved systolic function heart failure to systolic dysfunction -- a natural history study. *Int J Cardiol* 2006;106:95-102.
193. Krishnamoorthy A, Brown T, Ayers CR, et al. Progression from normal to reduced left ventricular ejection fraction in patients with concentric left ventricular hypertrophy after long-term follow-up. *Am J Cardiol* 2011;108:997-1001.
194. Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S. Clinical characteristics and outcomes of heart failure with preserved ejection fraction: lessons from epidemiological studies. *J Cardiol* 2010;55:13-22.
195. Mori Y, Nishikawa Y, Kobayashi F, Hiramatsu K. Clinical status and outcome of Japanese heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction treated with carvedilol. *Int Heart J* 2013;54:15-22.
196. Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, et al. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2011;124:2491-501.
197. Hamdani N, Franssen C, Lourenço A, et al. Myocardial Titin Hypophosphorylation Importantly Contributes to Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Rat Metabolic Risk Model. *Circ Heart Fail* 2013.
198. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
199. Reant P, Barbot L, Montaudon M, et al. Robustness of a new three-dimensional echocardiographic algorithm for left ventricular volume and ejection fraction quantification: experts vs. novices. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:895-903.
200. Mor-Avi V, Lang RM. Use of contrast enhancement for the assessment of left ventricular function. *Echocardiography* 2003;20:637-42.
201. Cioffi G, Senni M, Tarantini L, et al. Analysis of circumferential and longitudinal left ventricular systolic function in patients with non-ischemic chronic heart failure and preserved ejection fraction (from the

- CARRY-IN-HFpEF study). *Am J Cardiol* 2012;109:383-9.
202. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:107-33.
 203. Hayley BD, Burwash IG. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction: role of echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 2012;27:169-80.
 204. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: A report from the Doppler quantification task force of the nomenclature and standards committee of the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2002;15:167-84.
 205. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation* 2002;105:1928-33.
 206. Vanoverschelde JL, Raphael DA, Robert AR, Cosyns JR. Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: relation to functional class and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1288-95.
 207. Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Camerini F. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by Doppler echocardiography: clinical, echocardiographic and hemodynamic correlations and prognostic implications. Heart Muscle Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:808-15.
 208. Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, Ilstrup DM, Holmes DR, Tajik AJ. Noninvasive doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1226-33.
 209. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation* 2007;116:637-47.
 210. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99:254-61.
 211. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Bailey KR, Seward JB. Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. *Mayo Clin Proc* 1994;69:212-24.
 212. Ohara T, Ohte N, Little WC. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: diagnosis and management. *Curr Opin Cardiol* 2012;27:281-7.
 213. Shuai X-X, Chen Y-Y, Lu Y-X, et al. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: which parameters and diagnostic strategies are more valuable? *Eur J Heart Fail* 2011;13:737-45.
 214. Jondeau G, Arnoult F, Caligiuri G, et al. Practical management of heart failure with preserved ejection fraction. A modest proposal. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:345-8.

215. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol* 2003;91:780-4.
216. Gonzalez-Vilchez F, Ares M, Ayuela J, Alonso L. Combined use of pulsed and color M-mode Doppler echocardiography for the estimation of pulmonary capillary wedge pressure: an empirical approach based on an analytical relation. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:515-23.
217. Rovner A, de las Fuentes L, Waggoner AD, Memon N, Chohan R, Dávila-Román VG. Characterization of left ventricular diastolic function in hypertension by use of Doppler tissue imaging and color M-mode techniques. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:872-9.
218. Troughton RW, Prior DL, Frampton CM, et al. Usefulness of tissue doppler and color M-mode indexes of left ventricular diastolic function in predicting outcomes in systolic left ventricular heart failure (from the ADEPT study). *Am J Cardiol* 2005;96:257-62.
219. Graham RJ, Gelman JS, Donelan L, Mottram PM, Peverill RE. Effect of preload reduction by haemodialysis on new indices of diastolic function. *Clin Sci (Lond)* 2003;105:499-506.
220. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-33.
221. Bistola V, Parissis JT, Paraskevaidis I, et al. Prognostic value of tissue Doppler right ventricular systolic and diastolic function indexes combined with plasma B-type natriuretic Peptide in patients with advanced heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010;105:249-54.
222. Rivas-Gotz C, Khoury DS, Manolios M, Rao L, Kopelen HA, Nagueh SF. Time interval between onset of mitral inflow and onset of early diastolic velocity by tissue Doppler: a novel index of left ventricular relaxation: experimental studies and clinical application. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1463-70.
223. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:278-85.
224. Hasegawa H, Little WC, Ohno M, et al. Diastolic mitral annular velocity during the development of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1590-7.
225. Caiani EG, Weinert L, Takeuchi M, et al. Evaluation of alterations on mitral annulus velocities, strain, and strain rates due to abrupt changes in preload elicited by parabolic flight. *J Appl Physiol (1985)* 2007;103:80-7.
226. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-94.
227. Park S-J, Miyazaki C, Bruce CJ, Ommen S, Miller FA, Oh JK. Left ventricular torsion by two-dimensional

- speckle tracking echocardiography in patients with diastolic dysfunction and normal ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1129-37.
228. Fontes-Carvalho R, Leite-Moreira A. Heart failure with preserved ejection fraction: fighting misconceptions for a new approach. *Arq Bras Cardiol* 2011;96:504-14.
 229. Ha JW, Lulic F, Bailey KR, et al. Effects of treadmill exercise on mitral inflow and annular velocities in healthy adults. *Am J Cardiol* 2003;91:114-5.
 230. Ha J-W, Oh JK, Pellikka PA, et al. Diastolic stress echocardiography: a novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:63-8.
 231. Burgess MI, Jenkins C, Sharman JE, Marwick TH. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1891-900.
 232. Blume GG, Mcleod CJ, Barnes ME, et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:421-30.
 233. Jorge AJL, Ribeiro ML, Rosa MLG, et al. Left atrium measurement in patients suspected of having heart failure with preserved ejection fraction. *Arq Bras Cardiol* 2012;98:175-81.
 234. Prioli A, Marino P, Lanzoni L, Zardini P. Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans. *Am J Cardiol* 1998;82:756-61.
 235. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2357-63.
 236. Burkhoff D, Maurer MS, Packer M. Heart failure with a normal ejection fraction: is it really a disorder of diastolic function? *Circulation* 2003;107:656-8.
 237. Bruch C, Gradaus R, Gunia S, Breithardt G, Wichter T. Doppler tissue analysis of mitral annular velocities: evidence for systolic abnormalities in patients with diastolic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1031-6.
 238. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, et al. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:220-7.
 239. Popović ZB, Desai MY, Buakhamsri A, et al. Predictors of mitral annulus early diastolic velocity: impact of long-axis function, ventricular filling pattern, and relaxation. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:818-25.
 240. Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddel AC, Fraser AG. "Pure" diastolic dysfunction is associated with long-axis systolic dysfunction. Implications for the diagnosis and classification of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:820-8.
 241. Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JWH, Ho PY, Sanderson JE. Left ventricular long axis function in diastolic heart

failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart* 2002;87:121-5.

242. Bruch C, Grude M, Müller J, Breithardt G, Wichter T. Usefulness of tissue Doppler imaging for estimation of left ventricular filling pressures in patients with systolic and diastolic heart failure. *Am J Cardiol* 2005;95:892-5.
243. Hamaguchi S, Kinugawa S, Sobirin MA, et al. Mode of death in patients with heart failure and reduced vs. preserved ejection fraction: report from the registry of hospitalized heart failure patients. *Circ J* 2012;76:1662-9.
244. Kraigher-Krainer E, Lyass A, Massaro JM, et al. Association of physical activity and heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the elderly: the Framingham Heart Study. *Eur J Heart Fail* 2013;15:742-6.
245. Maeder MT, Kaye DM. Differential impact of heart rate and blood pressure on outcome in patients with heart failure with reduced versus preserved left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiol* 2012;155:249-56.
246. Maeder MT, Rickenbacher P, Rickli H, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide-guided management in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail* 2013.
247. Parissis JT, Ikonomidis I, Rafouli-Stergiou P, et al. Clinical characteristics and predictors of in-hospital mortality in acute heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2011;107:79-84.
248. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-8.
249. Looga R. The Valsalva manoeuvre--cardiovascular effects and performance technique: a critical review. *Respir Physiol Neurobiol* 2005;147:39-49.
250. Hurrell DG, Nishimura RA, Ilstrup DM, Appleton CP. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:459-67.
251. Goldberg RJ, Gurwitz JH, Saczynski JS, et al. Comparison of medication practices in patients with heart failure and preserved versus those with reduced ejection fraction (from the Cardiovascular Research Network [CVRN]). *Am J Cardiol* 2013;111:1324-9.
252. Udelson JE. Heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2011;124:e540-3.
253. Shah AM, Solomon SD. Phenotypic and pathophysiological heterogeneity in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2012;33:1716-7.
254. Brucks S, Little WC, Chao T, et al. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction. *Am J Cardiol* 2005;95:603-6.
255. Troughton RW, Lewis LK, Yandle TG, Pemberton CJ, Nicholls MG. B-type natriuretic peptides: looking to the future. *Ann Med* 2011;43:188-97.
256. Palazzuoli A, Antonelli G, Quatrini I, Nuti R. Natriuretic peptides in heart failure: where we are, where we are going. *Intern Emerg Med* 2011;6:63-8.

257. Abassi Z, Karram T, Ellaham S, Winaver J, Hoffman A. Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacol Ther* 2004;102:223-41.
258. Sherazi S, Zaręba W. Diastolic heart failure: predictors of mortality. *Cardiol J* 2011;18:222-32.
259. Tsang MYC, Barnes ME, Tsang TSM. Left atrial volume: clinical value revisited. *Curr Cardiol Rep* 2012;14:374-80.
260. Smart N, Haluska B, Leano R, Case C, Mottram PM, Marwick TH. Determinants of functional capacity in patients with chronic heart failure: role of filling pressure and systolic and diastolic function. *Am Heart J* 2005;149:152-8.
261. Bussoni MF, Guirado GN, Roscani MG, et al. Diastolic function is associated with quality of life and exercise capacity in stable heart failure patients with reduced ejection fraction. *Braz J Med Biol Res* 2013;46:803-8.
262. Mullens W, Borowski AG, Curtin RJ, Thomas JD, Tang WH. Tissue Doppler imaging in the estimation of intracardiac filling pressure in decompensated patients with advanced systolic heart failure. *Circulation* 2009;119:62-70.
263. Mak GJ, Ledwidge MT, Watson CJ, et al. Natural history of markers of collagen turnover in patients with early diastolic dysfunction and impact of eplerenone. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54:1674-82.
264. Roongsritong C, Sutthiwan P, Bradley J, Simoni J, Power S, Meyerrose GE. Spironolactone improves diastolic function in the elderly. *Clinical Cardiology* 2005;28:484-7.
265. Solomon SD, Janardhanan R, Verma A, et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2007;369:2079-87.
266. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet* 2003;362:777-81.